

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Pomocná látka:

Každá tableta obsahuje 26,65 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Broskyňové, bikonvexné, oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2775 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlorotiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa užíva jedenkrát denne s jedlom, alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlorotiazidu).

Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným hydrochlorotiazidom alebo irbesartanom 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným irbesartanom 300 mg alebo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom 300 mg/12,5 mg.

Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu / 25 mg hydrochlorotiazidu jedenkrát denne.

V prípade potreby sa môže Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podávať spolu s inými antihypertenzívnymi liekmi (pozri časť 4.5).

Poškodenie funkcie obličiek: kvôli obsahu hydrochlorotiazidu sa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časť 4.3 a 4.4).

Poškodenie funkcie pečene: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nie je indikovaný u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene. U pacientov s poškodenými pečevnými funkciami sa tiazidy

musia používať opatrne. U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu (pozri časť 4.3).

Starší pacienti: starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu.

Pediatrickí pacienti: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča používať u detí a mladistvých kvôli nedostatku údajov o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá a ktorúkoľvek pomocnú látku (pozri časť 6.1) alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlorotiazid je sulfónamidový derivát)
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4.a 4.6)
- Ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia
- Ťažké poškodenie funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu: pri používaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu sa zriedkavo vyskytla symptomatická hypotenzia u pacientov s hypertenziou bez ďalších rizikových faktorov hypotenzie. Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo vracaní. Tieto stavy musia byť upravené pred začatím liečby Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom.

Stenóza renálnej artérie - Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi angiotenzín-konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov pre angiotenzín II. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom, dá sa predpokladať podobný účinok.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa nesmie používať u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretik pacientom s poškodenými funkciami obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s poškodenými funkciami pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy používať opatrne, pretože aj malá zmena v rovnováhe telesných tekutín a elektrolytov môže vyústiť do hepatálnej kómy. Nie sú klinické skúsenosti s používaním Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu u pacientov s poškodením funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém: liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. U diabetických pacientov môže byť potrebná úprava dávkovania inzulínu alebo perorálnych hypoglykemík. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Liečba tiazidovými diuretikami je spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov. Pri dávke 12,5 mg, ktorú Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje, však tento účinok nebol hlásený alebo bol len minimálny. U niektorých pacientov, ktorým sa podávajú tiazidy sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo sa môže manifestovať dna.

Nerovnováha elektrolytov: u všetkých pacientov s diuretickou liečbou sa musia vo vhodných pravidelných intervaloch vyšetriť hladiny elektrolytov v sére.

Tiazidy, vrátane hydrochlorotiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce príznaky nerovnováhy tekutín a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie.

Pri používaní tiazidových diuretik môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poškodení funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabetes mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri náhradách draslíka alebo pri soľných náhradách obsahujúcich draslík (pozri časť 4.5). Neexistujú dôkazy o tom, že by irbesartan mohol znížiť diuretikami indukovanú hyponatriémiu alebo jej predísť. Nedostatok chloridov je väčšinou mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a tým môžu spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.

Dokázalo sa, že tiazidy zvyšujú exkréciu horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom (pozri časť 4.5).

Antidopingový test: hydrochlorotiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním. Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou. Pri používaní tiazidových diuretik bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Prípady fotosenzitívnych reakcií sa vyskytli po tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitivita vyskytne počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA.

Gravidita: Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie

počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Laktóza: tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými poruchami- galaktózovou intoleranciou, lapónskym deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva: antihypertenzívny účinok Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlorotiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívami ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretík ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri časť 4.4).

Lítium: pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zistené reverzibilné zvýšenie koncentrácie a toxicity lítia v sére. Podobné účinky irbesartanu boli doteraz veľmi zriedkavo hlásené. Navyše, tiazidy znižujú renálny klírens lítia, takže sa pri užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa kombinácia lítia a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka: kálium-deplečný účinok hydrochlorotiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlorotiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolon, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe skúseností s používaním iných liekov tlmiacich renín-angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretík, náhrad draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (napr. sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšenej hladine draslíka v sére. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v sére: pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére sa odporúča ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napríklad digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisty angiotenzínu II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podávaním irbesartanu zmenená.

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlorotiazidu: k interakcii s tiazidovými diuretikami môže dôjsť, ak sa súčasne užívajú nasledujúce lieky:

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

Antidiabetické lieky (perorálne antidiabetiká a inzulín): môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4);

Cholestyramín a kolestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorpcia hydrochlorotiazidu;

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa zvýšiť deplécia elektrolytov, hlavne hypokaliémia;

Digitálistové glykozidy: tiazidmi indukovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia prispieva ku vzniku digitálistom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4);

Nesteroidové protizápalové lieky: užívanie nesteroidových protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretik;

Presorické amíny (napríklad noradrenalín): účinok môže byť znížený, ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurárín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potencionovaný hydrochlorotiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretik môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na allopurinol;

Soli vápnika: tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napríklad liečba vitamínom D), musí sa monitorovať hladina vápnika v sére a dávkovanie vápnika sa musí primerane upraviť;

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidov. Anticholinergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom. Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napríklad cyklofosfamid, metotrexát) a potencionovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita:

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že vystavenie sa liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3). Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

Tiazidy prechádzajú placentárnou bariérou a nachádzajú sa v pupočníkovej krvi. Môžu spôsobiť zníženie placentárnej perfúzie, narušenie elektrolytovej rovnováhy plodu a pravdepodobne sa môžu vyskytnúť ďalšie reakcie, ktoré sa vyskytli u dospelých. Ak matka užívala tiazidy, boli hlásené prípady novorodeneckej trombocytopenie alebo žltacky plodu alebo novorodenca. Vzhľadom na to, že Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje hydrochlorotiazid, neodporúča sa užívať ho v prvom trimestri gravidity. Pred plánovanou graviditou sa musí prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu.

Laktácia:

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu počas dojčenia, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by ju Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mohol ovplyvniť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenziou sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlorotiazidu:

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaní, v ktorých 898 pacientov s hypertenziou užívalo rozdielne dávky (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg irbesartanu/hydrochlorotiazidu).

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných skúšaní a spontánne hlásenia*

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Časté:	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	Menej časté:	zníženie draslíka a sodíka v sére
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Menej časté:	synkopa, hypotenzia, tachykardia, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závrat
	Menej časté:	ortostatický závrat
	Neznáme:	bolesť hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Neznáme:	tinnitus
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Neznáme:	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Časté:	nauzea/zvracanie
	Menej časté:	hnačka
	Neznáme:	dyspepsia, porucha chuti
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Časté:	abnormálne močenie
	Neznáme:	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej</i>	Menej časté:	opuch končatín

<i>sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Neznáme:	artralgia, myalgia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	Neznáme:	hyperkaliémia
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme:	sčervenanie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	Neznáme:	případy hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest:</i>	Neznáme:	hepatitída, abnormálna pečenná funkcia
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:</i>	Menej časté:	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

* Výskyt nežiaducich účinkov hlásených zo spontánnych hlásení je označený ako "neznáme"

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách: okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií pre kombinovaný produkt môžu sa vyskytnúť iné nežiaduce reakcie v minulosti hlásené pri jednej zo zložiek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu. Tabuľka 2 a 3 nižšie poukazuje na nežiaduce reakcie hlásené pri jednotlivých zložkách Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného irbesartanu

<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Menej časté:	bolesť na hrudníku
--	--------------	--------------------

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie (bez ohľadu na vzťah k lieku) hlásené pri používaní samotného hydrochlorotiazidu

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Neznáme	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria, hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Neznáme	srdcové arytmie
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	Neznáme	aplastická anémia, depresia kostnej drene, neutropénia/agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Neznáme	vertigo, parestézia, závrat, nepokoj
<i>Poruchy oka:</i>	Neznáme	prechodné rozmazané videnie, xantopsia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Neznáme	ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Neznáme	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, dráždenie žalúdka, sialadenitída, strata chuti do jedla
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Neznáme	intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	Neznáme	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Neznáme	slabosť, svalový kŕč
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme	posturálna hypotenzia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Neznáme	horúčka
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest:</i>	Neznáme	žltáčka (intrahepatálna cholestatická

		žltáčka)
<i>Psychické poruchy:</i>	Neznáme	depresia, poruchy spánku

Nežiaduce účinky hydrochlorotiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlorotiazidu.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné osobitné informácie o liečbe predávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času užívania a od závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient musí ležať na chrbte a dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania irbesartanom je hypotenzia a tachykardia, môže sa vyskytnúť aj bradykardia.

Predávkovanie hydrochlorotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatrémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlorotiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonista angiotenzínu II, kombinácie
ATC kód C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombináciou antagonistu receptora angiotenzínu II, irbesartanu, a tiazidového diuretika, hydrochlorotiazidu. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako pri užívaní oboch zložiek samostatne.

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonist receptoru angiotenzínu II (AT1 podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu II sprostredkované AT1 receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu II (AT1) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka u pacientov bez rizika elektrolytovej nerovnováhy (pozri časť 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza II), enzým tvoriaci angiotenzín II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Hydrochlorotiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretik nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorpcie elektrolytov priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlorotiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátov do moču a znížením draslíka v sére. Súčasné podávanie irbesartanu má pravdepodobne prostredníctvom blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému tendenciu zvrátiť straty draslíka spôsobené týmito diuretikami. S hydrochlorotiazidom sa diuréza objaví po 2 hodinách a vrchol účinku sa objaví asi po 4 hodinách pričom účinok pretrváva približne 6-12 hodín.

Kombinácia hydrochlorotiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlorotiazidu k 300 mg irbesartanu jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v porovnaní s placebom v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mmHg. V porovnaní s placebom, kombinácia 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické zníženie do 13,6/11,5 mmHg.

Limitované klinické údaje (7 z 22 pacientov) naznačili, že pacienti nekontrolovaní kombináciou 300 mg/12,5 mg môžu reagovať po vytitrovaní dávky na 300 mg/25 mg. U týchto pacientov bol pozorovaný zvýšený hypotenzný účinok u oboch systolického krvného tlaku (SBP) a diastolického krvného tlaku (DBP) (13,3 a 8,3 mmHg).

V porovnaní s placebom, dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou hypertenziou, spôsobuje zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky) o 12,9/6,9 mmHg. Vrchol účinku sa dosiahne 3-6 hodín po užití. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sa podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlorotiazidom 12,5 mg jedenkrát denne dosiahlo konzistentné zníženie krvného tlaku v priebehu 24 hodín s priemernou systolicko/diastolickou redukciou o 15,8/10,0 mmHg v porovnaní s placebom. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu 150 mg/12,5 mg bol 100% pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68% pre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg a 76% Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia krvného tlaku v čase vrcholu účinku a s bezpečným a účinným znížením tlaku krvi v priebehu jednodňového dávkovacieho intervalu.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi podávaním 25 mg samotného hydrochlorotiazidu, pridanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlorotiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich nadväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlorotiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlorotiazide nevyskytla, hoci u Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlorotiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlorotiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Účinnosť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak ako v prípade iných liekov s účinkom na renín-angiotenzínový systém, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlorotiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzívny účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Účinnosť a bezpečnosť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP $\geq$ 110 mmHg) boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej, aktívne-kontrolovanej, 8-týždňovej štúdii s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivo buď na irbesartan/hydrochlorotiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlorotiazid 300 mg/25 mg alebo na irbesartan 300 mg.

Štúdia zahŕňala 58% mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13% bolo ≥ 65 ročných a 2% bolo ≥ 75 ročných. Dvanásť percent (12%) bolo diabetických pacientov, 34% bolo hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina pectoris u 3,5% zúčastnených.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnanie percenta pacientov, u ktorých SeDPB bol kontrolovaný (SeDBP < 90 mmHg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2%) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP < 90 mmHg v porovnaní s 33,2% pacientov užívajúcich irbesartan ($p = 0,0005$). Priemerný základný krvný tlak bol približne 172/113 mmHg v každej liečenej skupine a zníženia SeSBP/SeDBP po piatich týždňoch boli jednotlivo 30,8/24,0 mmHg a 21,1/19,3 mmHg pre irbesartan/hydrochlorotiazid a irbesartan ($p < 0,0001$).

Druhy a výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich účinkov ako u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Hypotenzia sa vyskytla u 0,6% a 0% pacientov a u 2,8% a 3,1% pacientov sa vyskytla únava ako nežiaduce účinky jednotlivo v skupinách s kombinovanou liečbou a monoterapiou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné užívanie hydrochlorotiazidu a irbesartanu nemá účinok na farmakokinetiku ani jedného z liečiv.

Irbesartan a hydrochlorotiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlorotiazid. Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu. Maximálna plazmatická koncentrácia sa po perorálnom podaní dosiahne po 1,5-2 hodinách pre irbesartan a po 1-2,5 hodinách pre hydrochlorotiazid.

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlorotiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg; mechanizmus je neznámy. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3,0-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdiu bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlorotiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C , 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok. Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľazou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlorotiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Poškodenie funkcie obličiek: u pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou. U pacientov s klírens kreatinínu < 20 ml/min, sa eliminačný polčas hydrochlorotiazidu predlžuje na 21 hodín.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorotiazid: potenciálna toxicita kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid po perorálnom podaní sa vyhodnocovala na potkanoch a makakoch v štúdiách trvajúcich do 6 mesiacov. Nepozorovali sa žiadne toxikologické účinky významné pre terapeutické používanie u ľudí. Nasledujúce zmeny, pozorované na potkanoch a makakoch, ktorým sa podávala kombinácia irbesartan/hydrochlorotiazid v dávke 10/10 a 90/90 mg/kg/deň, sa tiež vyskytovali pri užívaní oboch liekov samostatne a/alebo sekundárne súviseli so znížením krvného tlaku (žiadne významné toxikologické interakcie neboli pozorované):

- Obličkové zmeny, charakterizované slabým zvýšením urey a kreatinínu v sére, hyperplázia/hypertrofia juxtaglomerulárneho aparátu, ktoré sú priamym dôsledkom interakcie irbesartanu s renín-angiotenzínovým systémom;
- Slabé zníženie parametrov erytrocytov (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit);
- V šesť mesiacov trvajúcej štúdii toxicity sa na niekoľkých potkanoch pri dávke irbesartanu 90 mg/kg/deň a hydrochlorotiazidu 90 mg/kg/deň a irbesartanu/hydrochlorotiazidu 10/10 mg/kg/deň pozorovala zmena farby sliznice žalúdka, vredy a fokálna nekróza žalúdočnej sliznice. Na makakoch sa tieto lézie nepozorovali;
- Zníženie draslíka v sére spôsobené hydrochlorotiazidom bolo čiastočne eliminované ak sa hydrochlorotiazid podával v kombinácii s irbesartanom.

Väčšina horeuvedených účinkov pravdepodobne vzniká farmakologickým pôsobením irbesartanu (blokáda inhibície uvoľňovania renínu indukovanej angiotenzínom II so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a objavuje sa tiež pri inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Tieto zistenia pravdepodobne nemajú žiadny význam pre použitie terapeutickú dávku irbesartanu/hydrochlorotiazidu u ľudí.

Ani pri dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek sa u potkanov nepozoroval teratogénny účinok kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid. Pretože nie sú dôkazy o nežiaducich účinkoch na plodnosť u zvierat alebo ľudí pri užívaní samotného irbesartanu alebo hydrochlorotiazidu, účinky kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid na plodnosť neboli hodnotené v štúdiách na zvieratách. Iné antagonizmy angiotenzínu II ak sa podávajú samostatne, ovplyvňujú v štúdiách na zvieratách plodnosť. Toto sa pozorovalo aj pri nižších dávkach týchto iných antagonistov angiotenzínu II, ak sa podávali v kombinácii s hydrochlorotiazidom.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlorotiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlorotiazidu v kombinácii nebol v štúdiách na zvieratách hodnotený.

Irbesartan: nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky irbesartanu (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu) a sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Pre terapeutické dávky irbesartanu u ľudí

hyperplázia/hypertrofia renálnych juxtaglomerulárnych buniek nemá žiadny význam. Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite. Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodné toxické účinky (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá resorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich signifikantnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

Hydrochlorotiazid: hoci sa našiel nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku v niektorých experimentálnych modeloch, rozsiahle skúsenosti s hydrochlorotiazidom u ľudí nepreukázali súvislosť medzi jeho použitím a zvýšeným výskytom neoplaziem.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Magnéziumstearát
Koloidný hydratovaný oxid kremičitý
Predželatínovaný kukuričný škrob
Červený a žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 tabliet; 1 blister obsahujúci 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.
Škatuľa obsahujúca 28 tabliet; 2 blistre obsahujúce 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 tabliet; 4 blistre obsahujúce 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 98 tabliet; 7 blistrov obsahujúcich 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 x 1 tabliet; 7 blistrov obsahujúcich 8 x 1 tabliet každý v PVC/PVDC/hliníkovom blistri s perforáciou, umožňujúce oddelenie jednotlivých dávky.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne pokyny na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/369/001-005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. január 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Pomocná látka:

Každá tableta obsahuje 65,8 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Broskyňové, bikonvexné, oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2776 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlorotiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa užíva jedenkrát denne s jedlom, alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlorotiazidu).

Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným hydrochlorotiazidom alebo irbesartanom 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným irbesartanom 300 mg alebo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom 300 mg/12,5 mg.

Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu / 25 mg hydrochlorotiazidu jedenkrát denne.

V prípade potreby sa môže Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podávať spolu s inými antihypertenzívnymi liekmi (pozri časť 4.5).

Poškodenie funkcie obličiek: kvôli obsahu hydrochlorotiazidu sa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časť 4.3 a 4.4).

Poškodenie funkcie pečene: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nie je indikovaný u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene. U pacientov s poškodenými pečevnými funkciami sa tiazidy

musia používať opatrne. U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu (pozri časť 4.3).

Starší pacienti: starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu.

Pediatrickí pacienti: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča používať u detí a mladistvých kvôli nedostatku údajov o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá a ktorúkoľvek pomocnú látku (pozri časť 6.1) alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlorotiazid je sulfónamidový derivát)
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4.a 4.6)
- Ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia
- Ťažké poškodenie funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu: pri používaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu sa zriedkavo vyskytla symptomatická hypotenzia u pacientov s hypertenziou bez ďalších rizikových faktorov hypotenzie. Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo vracaní. Tieto stavy musia byť upravené pred začatím liečby Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom.

Stenóza renálnej artérie - Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi angiotenzín-konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov pre angiotenzín II. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom, dá sa predpokladať podobný účinok.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa nesmie používať u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretik pacientom s poškodenými funkciami obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s poškodenými funkciami pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy používať opatrne, pretože aj malá zmena v rovnováhe telesných tekutín a elektrolytov môže vyústiť do hepatálnej kómy. Nie sú klinické skúsenosti s používaním Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu u pacientov s poškodením funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém: liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. U diabetických pacientov môže byť potrebná úprava dávkovania inzulínu alebo perorálnych hypoglykemík. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Liečba tiazidovými diuretikami je spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov. Pri dávke 12,5 mg, ktorú Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje, však tento účinok nebol hlásený alebo bol len minimálny. U niektorých pacientov, ktorým sa podávajú tiazidy sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo sa môže manifestovať dna.

Nerovnováha elektrolytov: u všetkých pacientov s diuretickou liečbou sa musia vo vhodných pravidelných intervaloch vyšetriť hladiny elektrolytov v sére.

Tiazidy, vrátane hydrochlorotiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce príznaky nerovnováhy tekutín a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie.

Pri používaní tiazidových diuretik môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poškodení funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabetes mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri náhradách draslíka alebo pri soľných náhradách obsahujúcich draslík (pozri časť 4.5). Neexistujú dôkazy o tom, že by irbesartan mohol znížiť diuretikami indukovanú hyponatriémiu alebo jej predísť. Nedostatok chloridov je väčšinou mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a tým môžu spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.

Dokázalo sa, že tiazidy zvyšujú exkréciu horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom (pozri časť 4.5).

Antidopingový test: hydrochlorotiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním. Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlejšej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou. Pri používaní tiazidových diuretik bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Prípady fotosenzitívnych reakcií sa vyskytli po tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitivita vyskytne počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA.

Gravidita: Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie

počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Laktóza: tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými poruchami- galaktózovou intoleranciou, lapónskym deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva: antihypertenzívny účinok Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlorotiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívami ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplícii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretík ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri časť 4.4).

Lítium: pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zistené reverzibilné zvýšenie koncentrácie a toxicity lítia v sére. Podobné účinky irbesartanu boli doteraz veľmi zriedkavo hlásené. Navyše, tiazidy znižujú renálny klírens lítia, takže sa pri užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa kombinácia lítia a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka: kálium-deplečný účinok hydrochlorotiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlorotiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolon, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe skúseností s používaním iných liekov tlmiacich renín-angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretík, náhrad draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka v sére (napr. sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšenej hladine draslíka v sére. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v sére: pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére sa odporúča ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napríklad digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisty angiotenzínu II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarinom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podávaním irbesartanu zmenená.

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlorotiazidu: k interakcii s tiazidovými diuretikami môže dôjsť, ak sa súčasne užívajú nasledujúce lieky:

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

Antidiabetické lieky (perorálne antidiabetiká a inzulín): môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4);

Cholestyramín a kolestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorpcia hydrochlorotiazidu;

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa zvýšiť deplécia elektrolytov, hlavne hypokaliémia;

Digitálistové glykozidy: tiazidmi indukovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia prispieva ku vzniku digitálistom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4);

Nesteroidové protizápalové lieky: užívanie nesteroidových protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretik;

Presorické amíny (napríklad noradrenalín): účinok môže byť znížený, ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurárín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potencionovaný hydrochlorotiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretik môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na allopurinol;

Soli vápnika: tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napríklad liečba vitamínom D), musí sa monitorovať hladina vápnika v sére a dávkovanie vápnika sa musí primerane upraviť;

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidov. Anticholinergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom. Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napríklad cyklofosfamid, metotrexát) a potencionovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita:

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že vystavenie sa liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3). Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

Tiazidy prechádzajú placentárnou bariérou a nachádzajú sa v pupočníkovej krvi. Môžu spôsobiť zníženie placentárnej perfúzie, narušenie elektrolytovej rovnováhy plodu a pravdepodobne sa môžu vyskytnúť ďalšie reakcie, ktoré sa vyskytli u dospelých. Ak matka užívala tiazidy, boli hlásené prípady novorodeneckej trombocytopenie alebo žltacky plodu alebo novorodenca. Vzhľadom na to, že Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje hydrochlorotiazid, neodporúča sa užívať ho v prvom trimestri gravidity. Pred plánovanou graviditou sa musí prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu.

Laktácia:

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu počas dojčenia, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by ju Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mohol ovplyvniť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenziou sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlorotiazidu:

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaní, v ktorých 898 pacientov s hypertenziou užívalo rozdielne dávky (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg irbesartanu/hydrochlorotiazidu).

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných skúšaní a spontánne hlásenia*

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Časté:	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	Menej časté:	zníženie draslíka a sodíka v sére
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Menej časté:	synkopa, hypotenzia, tachykardia, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závrat
	Menej časté:	ortostatický závrat
	Neznáme:	bolesť hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Neznáme:	tinnitus
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Neznáme:	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Časté:	nauzea/zvracanie
	Menej časté:	hnačka
	Neznáme:	dyspepsia, porucha chuti
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Časté:	abnormálne močenie
	Neznáme:	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej</i>	Menej časté:	opuch končatín

<i>sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Neznáme:	artralgia, myalgia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	Neznáme:	hyperkaliémia
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme:	sčervenanie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	Neznáme:	prípady hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest:</i>	Neznáme:	hepatitída, abnormálna pečenná funkcia
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:</i>	Menej časté:	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

* Výskyt nežiaducich účinkov hlásených zo spontánnych hlásení je označený ako "neznáme"

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách: okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií pre kombinovaný produkt môžu sa vyskytnúť iné nežiaduce reakcie v minulosti hlásené pri jednej zo zložiek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu. Tabuľka 2 a 3 nižšie poukazuje na nežiaduce reakcie hlásené pri jednotlivých zložkách Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného irbesartanu

<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Menej časté:	bolesť na hrudníku
--	--------------	--------------------

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie (bez ohľadu na vzťah k lieku) hlásené pri používaní samotného hydrochlorotiazidu

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Neznáme	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria, hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Neznáme	srdcové arytmie
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	Neznáme	aplastická anémia, depresia kostnej drene, neutropénia/agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Neznáme	vertigo, parestézia, závrat, nepokoj
<i>Poruchy oka:</i>	Neznáme	prechodné rozmazané videnie, xantopsia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Neznáme	ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Neznáme	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, dráždenie žalúdka, sialadenitída, strata chuti do jedla
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Neznáme	intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	Neznáme	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Neznáme	slabosť, svalový kŕč
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme	posturálna hypotenzia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Neznáme	horúčka
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest:</i>	Neznáme	žltáčka (intrahepatálna cholestatická

		žltáčka)
<i>Psychické poruchy:</i>	Neznáme	depresia, poruchy spánku

Nežiaduce účinky hydrochlorotiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlorotiazidu.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné osobitné informácie o liečbe predávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času užívania a od závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient musí ležať na chrbte a dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania irbesartanom je hypotenzia a tachykardia, môže sa vyskytnúť aj bradykardia.

Predávkovanie hydrochlorotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatrémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlorotiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonista angiotenzínu II, kombinácie
ATC kód C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombináciou antagonistu receptora angiotenzínu II, irbesartanu, a tiazidového diuretika, hydrochlorotiazidu. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako pri užívaní oboch zložiek samostatne.

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonist receptoru angiotenzínu II (AT1 podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu II sprostredkované AT1 receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu II (AT1) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka u pacientov bez rizika elektrolytovej nerovnováhy (pozri časť 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza II), enzým tvoriaci angiotenzín II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Hydrochlorotiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretik nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorpcie elektrolytov priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlorotiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátov do moču a znížením draslíka v sére. Súčasné podávanie irbesartanu má pravdepodobne prostredníctvom blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému tendenciu zvrátiť straty draslíka spôsobené týmito diuretikami. S hydrochlorotiazidom sa diuréza objaví po 2 hodinách a vrchol účinku sa objaví asi po 4 hodinách pričom účinok pretrváva približne 6-12 hodín.

Kombinácia hydrochlorotiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlorotiazidu k 300 mg irbesartanu jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v porovnaní s placebom v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mmHg. V porovnaní s placebom, kombinácia 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické zníženie do 13,6/11,5 mmHg.

Limitované klinické údaje (7 z 22 pacientov) naznačili, že pacienti nekontrolovaní kombináciou 300 mg/12,5 mg môžu reagovať po vytitrovaní dávky na 300 mg/25 mg. U týchto pacientov bol pozorovaný zvýšený hypotenzný účinok u oboch systolického krvného tlaku (SBP) a diastolického krvného tlaku (DBP) (13,3 a 8,3 mmHg).

V porovnaní s placebom, dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou hypertenziou, spôsobuje zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky) o 12,9/6,9 mmHg. Vrchol účinku sa dosiahne 3-6 hodín po užití. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sa podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlorotiazidom 12,5 mg jedenkrát denne dosiahlo konzistentné zníženie krvného tlaku v priebehu 24 hodín s priemernou systolicko/diastolickou redukciou o 15,8/10,0 mmHg v porovnaní s placebom. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu 150 mg/12,5 mg bol 100% pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68% pre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg a 76% Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia krvného tlaku v čase vrcholu účinku a s bezpečným a účinným znížením tlaku krvi v priebehu jednodňového dávkovacieho intervalu.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi podávaním 25 mg samotného hydrochlorotiazidu, pridanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlorotiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich nadväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlorotiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlorotiazide nevyskytla, hoci u Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlorotiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlorotiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Účinnosť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak ako v prípade iných liekov s účinkom na renín-angiotenzínový systém, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlorotiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzívny účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Účinnosť a bezpečnosť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP $\geq$ 110 mmHg) boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej, aktívne-kontrolovanej, 8-týždňovej štúdii s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivo buď na irbesartan/hydrochlorotiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlorotiazid 300 mg/25 mg alebo na irbesartan 300 mg.

Štúdia zahŕňala 58% mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13% bolo ≥ 65 ročných a 2% bolo ≥ 75 ročných. Dvanásť percent (12%) bolo diabetických pacientov, 34% bolo hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina pectoris u 3,5% zúčastnených.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnanie percenta pacientov, u ktorých SeDPB bol kontrolovaný (SeDBP < 90 mmHg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2%) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP < 90 mmHg v porovnaní s 33,2% pacientov užívajúcich irbesartan ($p = 0,0005$). Priemerný základný krvný tlak bol približne 172/113 mmHg v každej liečenej skupine a zníženia SeSBP/SeDBP po piatich týždňoch boli jednotlivo 30,8/24,0 mmHg a 21,1/19,3 mmHg pre irbesartan/hydrochlorotiazid a irbesartan ($p < 0,0001$).

Druhy a výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich účinkov ako u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Hypotenzia sa vyskytla u 0,6% a 0% pacientov a u 2,8% a 3,1% pacientov sa vyskytla únava ako nežiaduce účinky jednotlivo v skupinách s kombinovanou liečbou a monoterapiou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné užívanie hydrochlorotiazidu a irbesartanu nemá účinok na farmakokinetiku ani jedného z liečiv.

Irbesartan a hydrochlorotiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlorotiazid. Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu. Maximálna plazmatická koncentrácia sa po perorálnom podaní dosiahne po 1,5-2 hodinách pre irbesartan a po 1-2,5 hodinách pre hydrochlorotiazid.

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlorotiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg; mechanizmus je neznámy. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3,0-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdiu bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlorotiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C , 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok. Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľazou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlorotiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Poškodenie funkcie obličiek: u pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou. U pacientov s klírens kreatinínu < 20 ml/min, sa eliminačný polčas hydrochlorotiazidu predlžuje na 21 hodín.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorotiazid: potenciálna toxicita kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid po perorálnom podaní sa vyhodnocovala na potkanoch a makakoch v štúdiách trvajúcich do 6 mesiacov. Nepozorovali sa žiadne toxikologické účinky významné pre terapeutické používanie u ľudí. Nasledujúce zmeny, pozorované na potkanoch a makakoch, ktorým sa podávala kombinácia irbesartan/hydrochlorotiazid v dávke 10/10 a 90/90 mg/kg/deň, sa tiež vyskytovali pri užívaní oboch liekov samostatne a/alebo sekundárne súviseli so znížením krvného tlaku (žiadne významné toxikologické interakcie neboli pozorované):

- Obličkové zmeny, charakterizované slabým zvýšením urey a kreatinínu v sére, hyperplázia/hypertrofia juxtaglomerulárneho aparátu, ktoré sú priamym dôsledkom interakcie irbesartanu s renín-angiotenzínovým systémom;
- Slabé zníženie parametrov erytrocytov (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit);
- V šesť mesiacov trvajúcej štúdii toxicity sa na niekoľkých potkanoch pri dávke irbesartanu 90 mg/kg/deň a hydrochlorotiazidu 90 mg/kg/deň a irbesartanu/hydrochlorotiazidu 10/10 mg/kg/deň pozorovala zmena farby sliznice žalúdka, vredy a fokálna nekróza žalúdočnej sliznice. Na makakoch sa tieto lézie nepozorovali;
- Zníženie draslíka v sére spôsobené hydrochlorotiazidom bolo čiastočne eliminované ak sa hydrochlorotiazid podával v kombinácii s irbesartanom.

Väčšina horeuvedených účinkov pravdepodobne vzniká farmakologickým pôsobením irbesartanu (blokáda inhibície uvoľňovania renínu indukovanej angiotenzínom II so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a objavuje sa tiež pri inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Tieto zistenia pravdepodobne nemajú žiadny význam pre použitie terapeutickú dávku irbesartanu/hydrochlorotiazidu u ľudí.

Ani pri dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek sa u potkanov nepozoroval teratogénny účinok kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid. Pretože nie sú dôkazy o nežiaducich účinkoch na plodnosť u zvierat alebo ľudí pri užívaní samotného irbesartanu alebo hydrochlorotiazidu, účinky kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid na plodnosť neboli hodnotené v štúdiách na zvieratách. Iné antagonizmy angiotenzínu II ak sa podávajú samostatne, ovplyvňujú v štúdiách na zvieratách plodnosť. Toto sa pozorovalo aj pri nižších dávkach týchto iných antagonistov angiotenzínu II, ak sa podávali v kombinácii s hydrochlorotiazidom.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlorotiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlorotiazidu v kombinácii nebol v štúdiách na zvieratách hodnotený.

Irbesartan: nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky irbesartanu (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu) a sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Pre terapeutické dávky irbesartanu u ľudí

hyperplázia/hypertrofia renálnych juxtaglomerulárnych buniek nemá žiadny význam. Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite. Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodné toxické účinky (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá resorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich signifikantnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

Hydrochlorotiazid: hoci sa našiel nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku v niektorých experimentálnych modeloch, rozsiahle skúsenosti s hydrochlorotiazidom u ľudí nepreukázali súvislosť medzi jeho použitím a zvýšeným výskytom neoplaziem.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Magnéziumstearát
Koloidný hydratovaný oxid kremičitý
Predželatínovaný kukuričný škrob
Červený a žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 tabliet; 1 blister obsahujúci 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.
Škatuľa obsahujúca 28 tabliet; 2 blistre obsahujúce 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 tabliet; 4 blistre obsahujúce 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 98 tabliet; 7 blistrov obsahujúcich 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 x 1 tabliet; 7 blistrov obsahujúcich 8 x 1 tabliet každý v PVC/PVDC/hliníkovom blistri s perforáciou, umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne pokyny na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/369/006-010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. január 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Pomocná látka:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 38,5 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok; pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Broskyňové, bikonvexné, oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2875 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlorotiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa užíva jedenkrát denne s jedlom, alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlorotiazidu).

Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným hydrochlorotiazidom alebo irbesartanom 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným irbesartanom 300 mg alebo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom 300 mg/12,5 mg.

Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu/ 25 mg hydrochlorotiazidu raz denne.

V prípade potreby sa môže Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podávať spolu s inými antihypertenzívnymi liekmi (pozri časť 4.5).

Poškodenie funkcie obličiek: kvôli obsahu hydrochlorotiazidu sa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časť 4.3 a 4.4).

Poškodenie funkcie pečene: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nie je indikovaný u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene. U pacientov s poškodenými pečevnými funkciami sa tiazidy

musia používať opatrne. U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu (pozri časť 4.3).

Starší pacienti: starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu.

Pediatrickí pacienti: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča používať u detí a mladistvých kvôli nedostatku údajov o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá a ktorúkoľvek pomocnú látku (pozri časť 6.1) alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlorotiazid je sulfónamidový derivát)
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6)
- Ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia
- Ťažké poškodenie funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu: pri používaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu sa zriedkavo vyskytla symptomatická hypotenzia u pacientov s hypertenziou bez ďalších rizikových faktorov hypotenzie. Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo vracaní. Tieto stavy musia byť upravené pred začatím liečby Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom.

Stenóza renálnej artérie - Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi angiotenzín-konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov pre angiotenzín II. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom, dá sa predpokladať podobný účinok.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa nesmie používať u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretik pacientom s poškodenými funkciami obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s poškodenými funkciami pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy používať opatrne, pretože aj malá zmena v rovnováhe telesných tekutín a elektrolytov môže vyústiť do hepatálnej kómy. Nie sú klinické skúsenosti s používaním Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu u pacientov s poškodením funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém: liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. U diabetických pacientov môže byť potrebná úprava dávkovania inzulínu alebo perorálnych hypoglykemík. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Liečba tiazidovými diuretikami je spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov. Pri dávke 12,5 mg, ktorú Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje, však tento účinok nebol hlásený alebo bol len minimálny.

U niektorých pacientov, ktorým sa podávajú tiazidy sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo sa môže manifestovať dna.

Nerovnováha elektrolytov: u všetkých pacientov s diuretickou liečbou sa musia vo vhodných pravidelných intervaloch vyšetriť hladiny elektrolytov v sére.

Tiazidy, vrátane hydrochlorotiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce príznaky nerovnováhy tekutín a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie.

Pri používaní tiazidových diuretik môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poškodení funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabétes mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri náhradách draslíka alebo pri solných náhradách obsahujúcich draslík (pozri časť 4.5).

Neexistujú dôkazy o tom, že by irbesartan mohol znížiť diuretikami indukovanú hyponatriémiu alebo jej predísť. Nedostatok chloridov je väčšinou mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a tým môžu spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.

Dokázalo sa, že tiazidy zvyšujú exkréciu horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom (pozri časť 4.5).

Antidopingový test: hydrochlorotiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním. Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou. Pri používaní tiazidových diuretik bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Prípady fotosenzitívnych reakcií sa vyskytli po tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitivita vyskytne počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA.

Gravidita: Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie

počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Laktóza: tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými poruchami- galaktózovou intoleranciou, lapónskym deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva: antihypertenzívny účinok Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlorotiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívami ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretík ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri 4.4).

Lítium: pri súbežnom podávaní lítia s inými inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zistené reverzibilné zvýšenie koncentrácie a toxicity lítia v sére. Podobné účinky irbesartanu boli doteraz veľmi zriedkavo hlásené. Navyše, tiazidy znižujú renálny klírens lítia, takže sa pri užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa kombinácia lítia a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka: kálium-deplečný účinok hydrochlorotiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlorotiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiu (napríklad iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe skúsenosti s používaním iných liekov tlmiacich renín-angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretík, náhrad draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napríklad sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšenej hladine draslíka v sére. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v sére: pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére sa odporúča ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napríklad digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonizujúceho angiotenzínu II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Ako u ACE inhibítorov, súbežné podávanie antagonistov angiotenzínu II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podávaním irbesartanu zmenená.

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlorotiazidu: k interakcii s tiazidovými diuretikami môže dôjsť, ak sa súčasne užívajú nasledujúce lieky:

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

Antidiabetické lieky (perorálne antidiabetiká a inzulín): môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4);

Cholestyramín a kolestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorpcia hydrochlorotiazidu;

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa zvýšiť deplécia elektrolytov, hlavne hypokaliémia;

Digitálistové glykozidy: tiazidmi indukovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia prispieva ku vzniku digitálistom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4);

Nesteroidové protizápalové lieky: užívanie nesteroidových protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretik;

Presorické amíny (napríklad. noradrenalín): účinok môže byť znížený ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurárín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potencionovaný hydrochlorotiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretik môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na allopurinol;

Soli vápnika: tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napríklad liečba vitamínom D), musí sa monitorovať hladina vápnika v sére a dávkovanie vápnika sa musí primerane upraviť;

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidov. Anticholinergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom. Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napr. cyklofosamid, metotrexát) a potencionovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita:

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že vystavenie sa liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3). Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

Tiazidy prechádzajú placentárnou bariérou a nachádzajú sa v pupočníkovej krvi. Môžu spôsobiť zníženie placentárnej perfúzie, narušenie elektrolytovej rovnováhy plodu a pravdepodobne sa môžu vyskytnúť ďalšie reakcie, ktoré sa vyskytli u dospelých. Ak matka užívala tiazidy, boli hlásené prípady novorodeneckej trombocytopenie alebo žltacky plodu alebo novorodenca. Vzhľadom na to, že Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje hydrochlorotiazid, neodporúča sa užívať ho v prvom trimestri gravidity. Pred plánovanou graviditou sa musí prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu.

Laktácia:

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu počas dojčenia, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by ju Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mohol ovplyvniť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenziou sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlorotiazidu:

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaní, v ktorých 898 pacientov s hypertenziou užívalo rozdielne dávky (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg irbesartanu/hydrochlorotiazidu).

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných skúšaní a spontánne hlásenia*

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Časté:	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	Menej časté:	zníženie draslíka a sodíka v sére
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Menej časté:	synkopa, hypotenzia, tachykardia, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závrat
	Menej časté:	ortostatický závrat
	Neznáme:	bolesť hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Neznáme:	tinnitus
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Neznáme:	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Časté:	nauzea/zvracanie
	Menej časté:	hnačka
	Neznáme:	dyspepsia, porucha chuti
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Časté:	abnormálne močenie
	Neznáme:	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej</i>	Menej časté:	opuch končatín

<i>sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Neznáme:	artralgia, myalgia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	Neznáme:	hyperkaliémia
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme:	sčervenanie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	Neznáme:	případy hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest:</i>	Neznáme:	hepatitída, abnormálna pečenná funkcia
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:</i>	Menej časté:	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

* Výskyt nežiaducich účinkov hlásených zo spontánnych hlásení je označený ako "neznáme"

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách: okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií pre kombinovaný produkt môžu sa vyskytnúť iné nežiaduce reakcie v minulosti hlásené pri jednej zo zložiek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu. abučka 2 a 3 nižšie poukazuje na nežiaduce reakcie hlásené pri jednotlivých zložkách Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného irbesartanu

<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Menej časté:	bolesť na hrudníku
--	--------------	--------------------

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie (bez ohľadu na vzťah k lieku) hlásené pri používaní samotného hydrochlorotiazidu

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Neznáme	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria, hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Neznáme	srdcové arytmie
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	Neznáme	aplastická anémia, depresia kostnej drene, neutropénia/agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Neznáme	vertigo, parestézia, závrat, nepokoj
<i>Poruchy oka:</i>	Neznáme	prechodné rozmazané videnie, xantopsia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Neznáme	ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Neznáme	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, dráždenie žalúdka, sialadenitída, strata chuti do jedla
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Neznáme	intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	Neznáme	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Neznáme	slabosť, svalový kŕč
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme	posturálna hypotenzia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Neznáme	horúčka
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest:</i>	Neznáme	žltáčka (intrahepatálna cholestatická

		žltáčka)
<i>Psychické poruchy:</i>	Neznáme	depresia, poruchy spánku

Nežiaduce účinky hydrochlorotiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlorotiazidu.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné osobitné informácie o liečbe predávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času užívania a od závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient musí ležať na chrbte a dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania irbesartanom je hypotenzia a tachykardia, môže sa vyskytnúť aj bradykardia.

Predávkovanie hydrochlorotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatrémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlorotiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonista angiotenzínu II, kombinácie
ATC kód C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombináciou antagonistu receptora angiotenzínu II, irbesartanu, a tiazidového diuretika, hydrochlorotiazidu. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako pri užívaní oboch zložiek samostatne.

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonist receptoru angiotenzínu II (AT1 podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu II sprostredkované AT1 receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu II (AT1) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka u pacientov bez rizika elektrolytovej nerovnováhy (pozri časti 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza II), enzým tvoriaci angiotenzín II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Hydrochlorotiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretik nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorpcie elektrolytov priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlorotiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátov do moču a znížením draslíka v sére. Súčasné podávanie irbesartanu má pravdepodobne prostredníctvom blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému tendenciu zvrátiť straty draslíka spôsobené týmito diuretikami. S hydrochlorotiazidom sa diuréza objaví po 2 hodinách a vrchol účinku sa objaví asi po 4 hodinách pričom účinok pretrváva približne 6-12 hodín.

Kombinácia hydrochlorotiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlorotiazidu k 300 mg irbesartanu jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v porovnaní s placebom v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mmHg. V porovnaní s placebom, kombinácia 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické zníženie do 13,6/11,5 mmHg.

Limitované klinické údaje (7 z 22 pacientov) naznačili, že pacienti nekontrolovaní kombináciou 300 mg/12,5 mg môžu reagovať po vytitrovaní dávky na 300 mg/25 mg. U týchto pacientov bol pozorovaný zvýšený hypotenzný účinok u oboch systolického krvného tlaku (SBP) a diastolického krvného tlaku (DBP) (13,3 a 8,3 mmHg).

V porovnaní s placebom, dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou hypertenziou, spôsobuje zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky) o 12,9/6,9 mmHg. Vrchol účinku sa dosiahne 3-6 hodín po užití. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sa podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlorotiazidom 12,5 mg jedenkrát denne dosiahlo konzistentné zníženie krvného tlaku v priebehu 24 hodín s priemernou systolicko/diastolickou redukciou o 15,8/10,0 mmHg v porovnaní s placebom. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu 150 mg/12,5 mg bol 100% pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68% pre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg a 76% Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia krvného tlaku v čase vrcholu účinku a s bezpečným a účinným znížením tlaku krvi v priebehu jednodňového dávkovacieho intervalu.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi podávaním 25 mg samotného hydrochlorotiazidu, pridanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlorotiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich nadväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlorotiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlorotiazide nevyskytla, hoci u Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlorotiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlorotiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Účinnosť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak ako v prípade iných liekov s účinkom na renín-angiotenzínový systém, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlorotiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzívny účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Účinnosť a bezpečnosť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP $\geq$ 110 mmHg) boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej, aktívne-kontrolovanej, 8-týždňovej štúdii s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivo buď na irbesartan/hydrochlorotiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlorotiazid 300 mg/25 mg alebo na irbesartan 300 mg.

Štúdia zahŕňala 58% mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13% bolo ≥ 65 ročných a 2% bolo ≥ 75 ročných. Dvanásť percent (12%) bolo diabetických pacientov, 34% bolo hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina pectoris u 3,5% zúčastnených.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnanie percenta pacientov, u ktorých SeDPB bol kontrolovaný (SeDBP < 90 mmHg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2%) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP < 90 mmHg v porovnaní s 33,2% pacientov užívajúcich irbesartan ($p = 0,0005$). Priemerný základný krvný tlak bol približne 172/113 mmHg v každej liečenej skupine a zníženia SeSBP/SeDBP po piatich týždňoch boli jednotlivo 30,8/24,0 mmHg a 21,1/19,3 mmHg pre irbesartan/hydrochlorotiazid a irbesartan ($p < 0,0001$).

Druhy a výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich účinkov ako u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Hypotenzia sa vyskytla u 0,6% a 0% pacientov a u 2,8% a 3,1% pacientov sa vyskytla únava ako nežiaduce účinky jednotlivo v skupinách s kombinovanou liečbou a monoterapiou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné užívanie hydrochlorotiazidu a irbesartanu nemá účinok na farmakokinetiku ani jedného z liečiv.

Irbesartan a hydrochlorotiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlorotiazid. Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu. Maximálna plazmatická koncentrácia sa po perorálnom podaní dosiahne po 1,5-2 hodinách pre irbesartan a po 1-2,5 hodinách pre hydrochlorotiazid.

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlorotiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg; mechanizmus je neznámy. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3,0-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdiu bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlorotiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C , 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok. Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľazou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlorotiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Poškodenie funkcie obličiek: u pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou. U pacientov s klírens kreatinínu < 20 ml/min, sa eliminačný polčas hydrochlorotiazidu predlžuje na 21 hodín.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorotiazid: potenciálna toxicita kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid po perorálnom podaní sa vyhodnocovala na potkanoch a makakoch v štúdiách trvajúcich do 6 mesiacov. Nepozorovali sa žiadne toxikologické účinky významné pre terapeutické používanie u ľudí. Nasledujúce zmeny, pozorované na potkanoch a makakoch, ktorým sa podávala kombinácia irbesartan/hydrochlorotiazid v dávke 10/10 a 90/90 mg/kg/deň, sa tiež vyskytovali pri užívaní oboch liekov samostatne a/alebo sekundárne súviseli so znížením krvného tlaku (žiadne významné toxikologické interakcie neboli pozorované):

- obličkové zmeny, charakterizované slabým zvýšením urey a kreatinínu v sére, hyperplázia/hypertrofia juxtaglomerulárneho aparátu, ktoré sú priamym dôsledkom interakcie irbesartanu s renín-angiotenzínovým systémom;
- slabé zníženie parametrov erytrocytov (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit);
- v šesť mesiacov trvajúcej štúdii toxicity sa na niekoľkých potkanoch pri dávke irbesartanu 90 mg/kg/deň a hydrochlorotiazidu 90 mg/kg/deň a irbesartanu/hydrochlorotiazidu 10/10 mg/kg/deň pozorovala zmena farby sliznice žalúdka, vredy a fokálna nekróza žalúdočnej sliznice. Na makakoch sa tieto lézie nepozorovali;
- zníženie draslíka v sére spôsobené hydrochlorotiazidom bolo čiastočne eliminované ak sa hydrochlorotiazid podával v kombinácii s irbesartanom.

Väčšina horeuvedených účinkov pravdepodobne vzniká farmakologickým pôsobením irbesartanu (blokáda inhibície uvoľňovania renínu indukovanej angiotenzínom II so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a objavuje sa tiež pri inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Tieto zistenia pravdepodobne nemajú žiadny význam pre použitie terapeutickú dávku irbesartanu/hydrochlorotiazidu u ľudí.

Ani pri dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek sa u potkanov nepozoroval teratogénny účinok kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid. Pretože nie sú dôkazy o nežiaducich účinkoch na plodnosť u zvierat alebo ľudí pri užívaní samotného irbesartanu alebo hydrochlorotiazidu, účinky kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid na plodnosť neboli hodnotené v štúdiách na zvieratách. Iné antagonizmy angiotenzínu II ak sa podávajú samostatne, ovplyvňujú v štúdiách na zvieratách plodnosť. Toto sa pozorovalo aj pri nižších dávkach týchto iných antagonistov angiotenzínu II, ak sa podávali v kombinácii s hydrochlorotiazidom.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlorotiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlorotiazidu v kombinácii nebol v štúdiách na zvieratách hodnotený.

Irbesartan: nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky irbesartanu (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu) a sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Pre terapeutické dávky irbesartanu u ľudí

hyperplázia/hypertrofia renálnych juxtaglomerulárnych buniek nemá žiadny význam. Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite. Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodné toxické účinky (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá resorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich signifikantnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

Hydrochlorotiazid: hoci sa našiel nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku v niektorých experimentálnych modeloch, rozsiahle skúsenosti s hydrochlorotiazidom u ľudí nepreukázali súvislosť medzi jeho použitím a zvýšeným výskytom neoplaziem.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy

Mikrokryštalická celulóza

Sodná soľ kroskarmelózy

Hypromelóza

Oxid kremičitý

Magnéziumstearát

Filmotvorný povlak:

Monohydrát laktózy

Hypromelóza

Oxid titaničitý

Makrogol 3000

Červený a žltý oxid železitý

Karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 filmom obalených tabliet, 1 blister obsahujúci 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.

Škatuľa obsahujúca 28 filmom obalených tabliet; 2 blistre obsahujúce 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 56 filmom obalených tabliet; 4 blistre obsahujúce 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 84 filmom obalených tabliet; 6 blistrov obsahujúcich 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 98 filmom obalených tabliet; 7 blistrov obsahujúcich 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 56 x 1 filmom obalených tabliet; 7 blistrov obsahujúcich 8 x 1 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne pokyny na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/369/011-016

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. január 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Pomocná látka:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 89,5 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok; pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Broskyňové, bikonvexné, oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2876 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlorotiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa užíva jedenkrát denne s jedlom, alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlorotiazidu).

Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným hydrochlorotiazidom alebo irbesartanom 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným irbesartanom 300 mg alebo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom 300 mg/12,5 mg.

Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu/ 25 mg hydrochlorotiazidu raz denne.

V prípade potreby sa môže Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podávať spolu s inými antihypertenzívnymi liekmi (pozri časť 4.5).

Poškodenie funkcie obličiek: kvôli obsahu hydrochlorotiazidu sa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časť 4.3 a 4.4).

Poškodenie funkcie pečene: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nie je indikovaný u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene. U pacientov s poškodenými pečevnými funkciami sa tiazidy

musia používať opatrne. U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu (pozri časť 4.3).

Starší pacienti: starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu.

Pediatrickí pacienti: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča používať u detí a mladistvých kvôli nedostatku údajov o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá a ktorúkoľvek pomocnú látku (pozri časť 6.1) alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlorotiazid je sulfónamidový derivát)
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6)
- Ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia
- Ťažké poškodenie funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu: pri používaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu sa zriedkavo vyskytla symptomatická hypotenzia u pacientov s hypertenziou bez ďalších rizikových faktorov hypotenzie. Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo vracaní. Tieto stavy musia byť upravené pred začatím liečby Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom.

Stenóza renálnej artérie - Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi angiotenzín-konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov pre angiotenzín II. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom, dá sa predpokladať podobný účinok.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa nesmie používať u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretik pacientom s poškodenými funkciami obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s poškodenými funkciami pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy používať opatrne, pretože aj malá zmena v rovnováhe telesných tekutín a elektrolytov môže vyústiť do hepatálnej kómy. Nie sú klinické skúsenosti s používaním Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu u pacientov s poškodením funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém: liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. U diabetických pacientov môže byť potrebná úprava dávkovania inzulínu alebo perorálnych hypoglykemík. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Liečba tiazidovými diuretikami je spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov. Pri dávke 12,5 mg, ktorú Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje, však tento účinok nebol hlásený alebo bol len minimálny.

U niektorých pacientov, ktorým sa podávajú tiazidy sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo sa môže manifestovať dna.

Nerovnováha elektrolytov: u všetkých pacientov s diuretickou liečbou sa musia vo vhodných pravidelných intervaloch vyšetriť hladiny elektrolytov v sére.

Tiazidy, vrátane hydrochlorotiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce príznaky nerovnováhy tekutín a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie.

Pri používaní tiazidových diuretik môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poškodení funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabétes mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri náhradách draslíka alebo pri solných náhradách obsahujúcich draslík (pozri časť 4.5).

Neexistujú dôkazy o tom, že by irbesartan mohol znížiť diuretikami indukovanú hyponatriémiu alebo jej predísť. Nedostatok chloridov je väčšinou mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a tým môžu spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok musí byť liečba tiazidmi prerušená.

Dokázalo sa, že tiazidy zvyšujú exkréciu horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom (pozri časť 4.5).

Antidopingový test: hydrochlorotiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním. Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou. Pri používaní tiazidových diuretik bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Prípady fotosenzitívnych reakcií sa vyskytli po tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitivita vyskytne počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA.

Gravidita: Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie

počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Laktóza: tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými poruchami- galaktózovou intoleranciou, lapónskym deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva: antihypertenzívny účinok Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlorotiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívami ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretík ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri 4.4).

Lítium: pri súbežnom podávaní lítia s inými inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zistené reverzibilné zvýšenie koncentrácie a toxicity lítia v sére. Podobné účinky irbesartanu boli doteraz veľmi zriedkavo hlásené. Navyše, tiazidy znižujú renálny klírens lítia, takže sa pri užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa kombinácia lítia a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka: kálium-deplečný účinok hydrochlorotiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlorotiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiu (napríklad iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe skúsenosti s používaním iných liekov tlmiacich renín-angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretík, náhrad draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napríklad sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšenej hladine draslíka v sére. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v sére: pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére sa odporúča ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napríklad digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonizujúce angiotenzínu II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podávaním irbesartanu zmenená.

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlorotiazidu: k interakcii s tiazidovými diuretikami môže dôjsť, ak sa súčasne užívajú nasledujúce lieky:

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

Antidiabetické lieky (perorálne antidiabetiká a inzulín): môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4);

Cholestyramín a kolestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorpcia hydrochlorotiazidu;

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa zvýšiť deplécia elektrolytov, hlavne hypokaliémia;

Digitálistové glykozidy: tiazidmi indukovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia prispieva ku vzniku digitálistom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4);

Nesteroidové protizápalové lieky: užívanie nesteroidových protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretik;

Presorické amíny (napríklad. noradrenalín): účinok môže byť znížený ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurárín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potencionovaný hydrochlorotiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretik môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na allopurinol;

Soli vápnika: tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napríklad liečba vitamínom D), musí sa monitorovať hladina vápnika v sére a dávkovanie vápnika sa musí primerane upraviť;

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidov. Anticholinergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom. Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napr. cyklofosamid, metotrexát) a potencionovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita:

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že vystavenie sa liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3). Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

Tiazidy prechádzajú placentárnou bariérou a nachádzajú sa v pupočníkovej krvi. Môžu spôsobiť zníženie placentárnej perfúzie, narušenie elektrolytovej rovnováhy plodu a pravdepodobne sa môžu vyskytnúť ďalšie reakcie, ktoré sa vyskytli u dospelých. Ak matka užívala tiazidy, boli hlásené prípady novorodeneckej trombocytopenie alebo žltacky plodu alebo novorodenca. Vzhľadom na to, že Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje hydrochlorotiazid, neodporúča sa užívať ho v prvom trimestri gravidity. Pred plánovanou graviditou sa musí prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu.

Laktácia:

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu počas dojčenia, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by ju Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mohol ovplyvniť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenziou sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlorotiazidu:

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaní, v ktorých 898 pacientov s hypertenziou užívalo rozdielne dávky (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg irbesartanu/hydrochlorotiazidu).

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných skúšaní a spontánne hlásenia*

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Časté:	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	Menej časté:	zníženie draslíka a sodíka v sére
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Menej časté:	synkopa, hypotenzia, tachykardia, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závrat
	Menej časté:	ortostatický závrat
	Neznáme:	bolesť hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Neznáme:	tinnitus
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Neznáme:	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Časté:	nauzea/zvracanie
	Menej časté:	hnačka
	Neznáme:	dyspepsia, porucha chuti
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Časté:	abnormálne močenie
	Neznáme:	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej</i>	Menej časté:	opuch končatín

<i>sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Neznáme:	artralgia, myalgia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	Neznáme:	hyperkaliémia
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme:	sčervenanie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	Neznáme:	případy hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest:</i>	Neznáme:	hepatitída, abnormálna pečenná funkcia
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:</i>	Menej časté:	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

* Výskyt nežiaducich účinkov hlásených zo spontánnych hlásení je označený ako "neznáme"

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách: okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií pre kombinovaný produkt môžu sa vyskytnúť iné nežiaduce reakcie v minulosti hlásené pri jednej zo zložiek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu. abufka 2 a 3 nižšie poukazuje na nežiaduce reakcie hlásené pri jednotlivých zložkách Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného irbesartanu

<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Menej časté:	bolesť na hrudníku
--	--------------	--------------------

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie (bez ohľadu na vzťah k lieku) hlásené pri používaní samotného hydrochlorotiazidu

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Neznáme	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria, hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Neznáme	srdcové arytmie
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	Neznáme	aplastická anémia, depresia kostnej drene, neutropénia/agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Neznáme	vertigo, parestézia, závrat, nepokoj
<i>Poruchy oka:</i>	Neznáme	prechodné rozmazané videnie, xantopsia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Neznáme	ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Neznáme	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, podráždenie žalúdka, sialadenitída, strata chuti do jedla
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Neznáme	intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	Neznáme	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Neznáme	slabosť, svalový kŕč
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme	posturálna hypotenzia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Neznáme	horúčka
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest:</i>	Neznáme	žltáčka (intrahepatálna cholestatická

		žltáčka)
<i>Psychické poruchy:</i>	Neznáme	depresia, poruchy spánku

Nežiaduce účinky hydrochlorotiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlorotiazidu.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné osobitné informácie o liečbe predávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času užitia a od závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient musí ležať na chrbte a dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania irbesartanom je hypotenzia a tachykardia, môže sa vyskytnúť aj bradykardia.

Predávkovanie hydrochlorotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatrémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlorotiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonista angiotenzínu II, kombinácie
ATC kód C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombináciou antagonistu receptora angiotenzínu II, irbesartanu, a tiazidového diuretika, hydrochlorotiazidu. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako pri užívaní oboch zložiek samostatne.

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonist receptoru angiotenzínu II (AT1 podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu II sprostredkované AT1 receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu II (AT1) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka u pacientov bez rizika elektrolytovej nerovnováhy (pozri časti 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza II), enzým tvoriaci angiotenzín II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Hydrochlorotiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretik nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorpcie elektrolytov priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlorotiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátov do moču a znížením draslíka v sére. Súčasné podávanie irbesartanu má pravdepodobne prostredníctvom blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému tendenciu zvrátiť straty draslíka spôsobené týmito diuretikami. S hydrochlorotiazidom sa diuréza objaví po 2 hodinách a vrchol účinku sa objaví asi po 4 hodinách pričom účinok pretrváva približne 6-12 hodín.

Kombinácia hydrochlorotiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlorotiazidu k 300 mg irbesartanu jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v porovnaní s placebom v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mmHg. V porovnaní s placebom, kombinácia 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické zníženie do 13,6/11,5 mmHg.

Limitované klinické údaje (7 z 22 pacientov) naznačili, že pacienti nekontrolovaní kombináciou 300 mg/12,5 mg môžu reagovať po vytitrovaní dávky na 300 mg/25 mg. U týchto pacientov bol pozorovaný zvýšený hypotenzný účinok u oboch systolického krvného tlaku (SBP) a diastolického krvného tlaku (DBP) (13,3 a 8,3 mmHg).

V porovnaní s placebom, dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou hypertenziou, spôsobuje zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky) o 12,9/6,9 mmHg. Vrchol účinku sa dosiahne 3-6 hodín po užití. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sa podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlorotiazidom 12,5 mg jedenkrát denne dosiahlo konzistentné zníženie krvného tlaku v priebehu 24 hodín s priemernou systolicko/diastolickou redukciou o 15,8/10,0 mmHg v porovnaní s placebom. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu 150 mg/12,5 mg bol 100% pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68% pre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg a 76% Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia krvného tlaku v čase vrcholu účinku a s bezpečným a účinným znížením tlaku krvi v priebehu jednodňového dávkovacieho intervalu.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi podávaním 25 mg samotného hydrochlorotiazidu, pridanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlorotiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich nadväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlorotiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlorotiazide nevyskytla, hoci u Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlorotiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlorotiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Účinnosť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak ako v prípade iných liekov s účinkom na renín-angiotenzínový systém, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlorotiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzívny účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Účinnosť a bezpečnosť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP $\geq$ 110 mmHg) boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej, aktívne-kontrolovanej, 8-týždňovej štúdii s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivo buď na irbesartan/hydrochlorotiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlorotiazid 300 mg/25 mg alebo na irbesartan 300 mg.

Štúdia zahŕňala 58% mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13% bolo ≥ 65 ročných a 2% bolo ≥ 75 ročných. Dvanásť percent (12%) bolo diabetických pacientov, 34% bolo hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina pectoris u 3,5% zúčastnených.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnanie percenta pacientov, u ktorých SeDPB bol kontrolovaný (SeDBP < 90 mmHg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2%) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP < 90 mmHg v porovnaní s 33,2% pacientov užívajúcich irbesartan ($p = 0,0005$). Priemerný základný krvný tlak bol približne 172/113 mmHg v každej liečenej skupine a zníženia SeSBP/SeDBP po piatich týždňoch boli jednotlivo 30,8/24,0 mmHg a 21,1/19,3 mmHg pre irbesartan/hydrochlorotiazid a irbesartan ($p < 0,0001$).

Druhy a výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich účinkov ako u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Hypotenzia sa vyskytla u 0,6% a 0% pacientov a u 2,8% a 3,1% pacientov sa vyskytla únava ako nežiaduce účinky jednotlivo v skupinách s kombinovanou liečbou a monoterapiou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné užívanie hydrochlorotiazidu a irbesartanu nemá účinok na farmakokinetiku ani jedného z liečiv.

Irbesartan a hydrochlorotiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlorotiazid. Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu. Maximálna plazmatická koncentrácia sa po perorálnom podaní dosiahne po 1,5-2 hodinách pre irbesartan a po 1-2,5 hodinách pre hydrochlorotiazid.

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlorotiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg; mechanizmus je neznámy. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3,0-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdiu bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlorotiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C , 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok. Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľazou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlorotiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Poškodenie funkcie obličiek: u pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou. U pacientov s klírens kreatinínu < 20 ml/min, sa eliminačný polčas hydrochlorotiazidu predlžuje na 21 hodín.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorotiazid: potenciálna toxicita kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid po perorálnom podaní sa vyhodnocovala na potkanoch a makakoch v štúdiách trvajúcich do 6 mesiacov. Nepozorovali sa žiadne toxikologické účinky významné pre terapeutické používanie u ľudí. Nasledujúce zmeny, pozorované na potkanoch a makakoch, ktorým sa podávala kombinácia irbesartan/hydrochlorotiazid v dávke 10/10 a 90/90 mg/kg/deň, sa tiež vyskytovali pri užívaní oboch liekov samostatne a/alebo sekundárne súviseli so znížením krvného tlaku (žiadne významné toxikologické interakcie neboli pozorované):

- obličkové zmeny, charakterizované slabým zvýšením urey a kreatinínu v sére, hyperplázia/hypertrofia juxtaglomerulárneho aparátu, ktoré sú priamym dôsledkom interakcie irbesartanu s renín-angiotenzínovým systémom;
- slabé zníženie parametrov erytrocytov (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit);
- v šesť mesiacov trvajúcej štúdiu toxicity sa na niekoľkých potkanoch pri dávke irbesartanu 90 mg/kg/deň a hydrochlorotiazidu 90 mg/kg/deň a irbesartanu/hydrochlorotiazidu 10/10 mg/kg/deň pozorovala zmena farby sliznice žalúdka, vredy a fokálna nekróza žalúdočnej sliznice. Na makakoch sa tieto lézie nepozorovali;
- zníženie draslíka v sére spôsobené hydrochlorotiazidom bolo čiastočne eliminované ak sa hydrochlorotiazid podával v kombinácii s irbesartanom.

Väčšina horeuvedených účinkov pravdepodobne vzniká farmakologickým pôsobením irbesartanu (blokáda inhibície uvoľňovania renínu indukovanej angiotenzínom II so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a objavuje sa tiež pri inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Tieto zistenia pravdepodobne nemajú žiadny význam pre použitie terapeutickú dávku irbesartanu/hydrochlorotiazidu u ľudí.

Ani pri dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek sa u potkanov nepozoroval teratogénny účinok kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid. Pretože nie sú dôkazy o nežiaducich účinkoch na plodnosť u zvierat alebo ľudí pri užívaní samotného irbesartanu alebo hydrochlorotiazidu, účinky kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid na plodnosť neboli hodnotené v štúdiách na zvieratách. Iné antagonizmy angiotenzínu II ak sa podávajú samostatne, ovplyvňujú v štúdiách na zvieratách plodnosť. Toto sa pozorovalo aj pri nižších dávkach týchto iných antagonistov angiotenzínu II, ak sa podávali v kombinácii s hydrochlorotiazidom.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlorotiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlorotiazidu v kombinácii nebol v štúdiách na zvieratách hodnotený.

Irbesartan: nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky irbesartanu (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu) a sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Pre terapeutické dávky irbesartanu u ľudí

hyperplázia/hypertrofia renálnych juxtaglomerulárnych buniek nemá žiadny význam. Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite. Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodné toxické účinky (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá resorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich signifikantnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

Hydrochlorotiazid: hoci sa našiel nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku v niektorých experimentálnych modeloch, rozsiahle skúsenosti s hydrochlorotiazidom u ľudí nepreukázali súvislosť medzi jeho použitím a zvýšeným výskytom neoplaziem.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy

Mikrokryštalická celulóza

Sodná soľ kroskarmelózy

Hypromelóza

Oxid kremičitý

Magnéziumstearát

Filmotvorný povlak:

Monohydrát laktózy

Hypromelóza

Oxid titaničitý

Makrogol 3000

Červený a žltý oxid železitý

Karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 filmom obalených tabliet, 1 blister obsahujúci 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.

Škatuľa obsahujúca 28 filmom obalených tabliet; 2 blistre obsahujúce 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 56 filmom obalených tabliet; 4 blistre obsahujúce 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 84 filmom obalených tabliet; 6 blistrov obsahujúcich 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 98 filmom obalených tabliet; 7 blistrov obsahujúcich 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 56 x 1 filmom obalených tabliet; 7 blistrov obsahujúcich 8 x 1 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne pokyny na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/369/017-022

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. január 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

Pomocná látka:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 53,3 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok; pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružové, bikonvexné, oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2788 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Táto fixná kombinácia dávok je indikovaná u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným irbesartanom alebo hydrochlorotiazidom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa užíva jedenkrát denne s jedlom, alebo bez jedla.

Môže sa odporučiť titrácia dávky jednotlivých zložiek (t.j. irbesartanu a hydrochlorotiazidu).

Keď je to klinicky vhodné, možno zväžiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu:

- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným hydrochlorotiazidom alebo irbesartanom 150 mg;
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným irbesartanom 300 mg alebo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg sa môže podávať pacientom nedostatočne kontrolovaným Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom 300 mg/12,5 mg.

Neodporúčajú sa vyššie dávky ako 300 mg irbesartanu/ 25 mg hydrochlorotiazidu raz denne.

V prípade potreby sa môže Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podávať spolu s inými antihypertenzívnymi liekmi (pozri časť 4.5).

Poškodenie funkcie obličiek: kvôli obsahu hydrochlorotiazidu sa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS neodporúča podávať pacientom s ťažkou obličkovou dysfunkciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U tejto skupiny pacientov sa uprednostňujú slučkové diuretiká pred tiazidovými. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania ak je klírens kreatinínu obličkami ≥ 30 ml/min (pozri časť 4.3 a 4.4).

Poškodenie funkcie pečene: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nie je indikovaný u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene. U pacientov s poškodenými pečevnými funkciami sa tiazidy

musia používať opatrne. U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu (pozri časť 4.3).

Starší pacienti: starším pacientom nie je potrebné upravovať dávku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu.

Pediatrickí pacienti: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča používať u detí a mladistvých kvôli nedostatku údajov o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá a ktorúkoľvek pomocnú látku (pozri časť 6.1) alebo na iné sulfónamidové deriváty (hydrochlorotiazid je sulfónamidový derivát)
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6)
- Ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min)
- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia
- Ťažké poškodenie funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia - pacienti s depléciou objemu: pri používaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu sa zriedkavo vyskytla symptomatická hypotenzia u pacientov s hypertenziou bez ďalších rizikových faktorov hypotenzie. Symptomatická hypotenzia sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo vracaní. Tieto stavy musia byť upravené pred začatím liečby Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom.

Stenóza renálnej artérie - Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení inhibítormi angiotenzín-konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov pre angiotenzín II. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom, dá sa predpokladať podobný účinok.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS používa u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa nesmie používať u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pri podávaní tiazidových diuretik pacientom s poškodenými funkciami obličiek sa môže vyskytnúť azotémia. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ak je klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min. Avšak u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min ale < 60 ml/min) sa táto fixná kombinácia dávok musí podávať opatrne.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s poškodenými funkciami pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy používať opatrne, pretože aj malá zmena v rovnováhe telesných tekutín a elektrolytov môže vyústiť do hepatálnej kómy. Nie sú klinické skúsenosti s používaním Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu u pacientov s poškodením funkcie pečene.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštruktívna hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštruktívnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Účinky na metabolizmus a endokrinný systém: liečba tiazidmi môže narušiť toleranciu glukózy. U diabetických pacientov môže byť potrebná úprava dávkovania inzulínu alebo perorálnych hypoglykemík. Počas liečby tiazidmi sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus. Liečba tiazidovými diuretikami je spojená so zvýšením hladín cholesterolu a triglyceridov. Pri dávke 12,5 mg, ktorú Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje, však tento účinok nebol hlásený alebo bol len minimálny.

U niektorých pacientov, ktorým sa podávajú tiazidy sa môže vyskytnúť hyperurikémia alebo sa môže manifestovať dna.

Nerovnováha elektrolytov: u všetkých pacientov s diuretickou liečbou sa musia vo vhodných pravidelných intervaloch vyšetriť hladiny elektrolytov v sére.

Tiazidy, vrátane hydrochlorotiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu telesných tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Varujúce príznaky nerovnováhy tekutín a elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, svalová bolesť alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako nauzea alebo vracanie.

Pri používaní tiazidových diuretik môže vzniknúť hypokaliémia, súčasná liečba irbesartanom však môže znížiť diuretikami indukovanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s nadmernou diurézou, u pacientov s neadekvátnym perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH. Naopak, vzhľadom na to, že zložkou Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu je irbesartan, hyperkaliémia sa môže vyskytnúť hlavne pri poškodení funkcie obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní a diabétes mellitus. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie draslíka v sére. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa musí obzvlášť opatrne podávať pri súčasnej liečbe draslík šetriacimi diuretikami, pri náhradách draslíka alebo pri soľných náhradách obsahujúcich draslík (pozri časť 4.5).

Neexistujú dôkazy o tom, že by irbesartan mohol znížiť diuretikami indukovanú hyponatriémiu alebo jej predísť. Nedostatok chloridov je väčšinou mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a tým môžu spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie vápnika v sére bez prítomnej poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o latentnej hyperparatyreóze. Pred vykonaním testov funkcie prištítnej žľazy musí byť liečba tiazidmi prerušená.

Dokázalo sa, že tiazidy zvyšujú exkréciu horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom (pozri časť 4.5).

Antidopingový test: hydrochlorotiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním. Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

U pacientov s alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy môžu nastať reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid, väčšia pravdepodobnosť je však u pacientov s anamnézou. Pri používaní tiazidových diuretik bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Prípady fotosenzitívnych reakcií sa vyskytli po tiazidových diuretikách (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitivita vyskytne počas liečby, odporúča sa ukončiť liečbu. Ak je opakované podanie diuretika nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponovanú oblasť pred slnkom alebo umelým UVA.

Gravidita: Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie

počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Laktóza: tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými poruchami- galaktózovou intoleranciou, lapónskym deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva: antihypertenzívny účinok Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu sa môže zvýšiť pri súčasnom používaní iných antihypertenzív. Irbesartan a hydrochlorotiazid (pri dávkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazidu) boli bezpečne podávané s inými antihypertenzívami ako sú blokátory vápnikových kanálov a betablokátory. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziku hypotenzie na začiatku liečby irbesartanom s alebo bez tiazidových diuretík ak pred tým nebola urobená korekcia objemovej deplécie (pozri 4.4).

Lítium: pri súbežnom podávaní lítia s inými inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zistené reverzibilné zvýšenie koncentrácie a toxicity lítia v sére. Podobné účinky irbesartanu boli doteraz veľmi zriedkavo hlásené. Navyše, tiazidy znižujú renálny klírens lítia, takže sa pri užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu môže zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa kombinácia lítia a Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Lieky ovplyvňujúce hladinu draslíka: kálium-deplečný účinok hydrochlorotiazidu je zoslabený draslík šetriacim účinkom irbesartanu. Avšak, tento účinok hydrochlorotiazidu na hladinu draslíka v sére môže byť zosilnený inými liekmi spojenými so stratou draslíka a hypokaliémiu (napríklad iné draslík šetriace diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ penicilínu G). Naopak, na základe skúsenosti s používaním iných liekov tlmiacich renín-angiotenzínový systém, súbežné podávanie draslík šetriacich diuretík, náhrad draslíka, soľných náhrad obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napríklad sodná soľ heparínu) môže viesť k zvýšenej hladine draslíka v sére. U rizikových pacientov sa odporúča adekvátne monitorovanie sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvnené zmenami hladiny draslíka v sére: pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére sa odporúča ak sa Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS podáva s liekmi, ktorých účinok je ovplyvnený zmenami hladiny draslíka v sére (napríklad digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonizujúceho angiotenzínu II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAIDs) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršených renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a musí sa zväžiť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií po zahájení sprievodnej terapie.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podávaním irbesartanu zmenená.

Ďalšie informácie o liekových interakciách hydrochlorotiazidu: k interakcii s tiazidovými diuretikami môže dôjsť, ak sa súčasne užívajú nasledujúce lieky:

Alkohol: môže dôjsť k potenciovaniu ortostatickej hypotenzie;

Antidiabetické lieky (perorálne antidiabetiká a inzulín): môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík (pozri časť 4.4);

Cholestyramín a kolestipolová živica: v prítomnosti živicových iónomeničov je narušená absorpcia hydrochlorotiazidu;

Kortikosteroidy, ACTH: môže sa zvýšiť deplécia elektrolytov, hlavne hypokaliémia;

Digitálistové glykozidy: tiazidmi indukovaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia prispieva ku vzniku digitálistom indukovanej srdcovej arytmie (pozri časť 4.4);

Nesteroidové protizápalové lieky: užívanie nesteroidových protizápalových liekov môže u niektorých pacientov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok tiazidových diuretik;

Presorické amíny (napríklad. noradrenalín): účinok môže byť znížený ale nie natoľko, aby ich použitie bolo vylúčené;

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurárín): účinok nedepolarizujúcich relaxancií môže byť potencionovaný hydrochlorotiazidom;

Lieky proti dne: môže byť potrebná úprava dávkovania liekov proti dne, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretik môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na allopurinol;

Soli vápnika: tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak sa musia predpísať náhrady vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napríklad liečba vitamínom D), musí sa monitorovať hladina vápnika v sére a dávkovanie vápnika sa musí primerane upraviť;

Iné interakcie: pôsobením tiazidov môže byť zvýšený hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidov. Anticholinergiká (napríklad atropín, beperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti žalúdočného vyprázdňovania. Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom. Tiazidy môžu znížiť exkréciu cytotoxických liekov obličkami (napr. cyklofosamid, metotrexát) a potencionovať ich myelosupresívny účinok.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita:

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že vystavenie sa liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3). Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

Tiazidy prechádzajú placentárnou bariérou a nachádzajú sa v pupočníkovej krvi. Môžu spôsobiť zníženie placentárnej perfúzie, narušenie elektrolytovej rovnováhy plodu a pravdepodobne sa môžu vyskytnúť ďalšie reakcie, ktoré sa vyskytli u dospelých. Ak matka užívala tiazidy, boli hlásené prípady novorodeneckej trombocytopenie alebo žltacky plodu alebo novorodenca. Vzhľadom na to, že Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje hydrochlorotiazid, neodporúča sa užívať ho v prvom trimestri gravidity. Pred plánovanou graviditou sa musí prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu.

Laktácia:

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu počas dojčenia, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by ju Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS mohol ovplyvniť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby hypertenziou sa občas môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Kombinácia irbesartanu/hydrochlorotiazidu:

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení pozorované v placebom kontrolovaných skúšaní, v ktorých 898 pacientov s hypertenziou užívalo rozdielne dávky (rozpätie: 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg irbesartanu/hydrochlorotiazidu).

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v placebom kontrolovaných skúšaní a spontánne hlásenia*

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Časté:	zvýšenie močoviny (BUN) v krvi, kreatinínu a kreatínkinázy
	Menej časté:	zníženie draslíka a sodíka v sére
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Menej časté:	synkopa, hypotenzia, tachykardia, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závrat
	Menej časté:	ortostatický závrat
	Neznáme:	bolesť hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Neznáme:	tinnitus
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Neznáme:	kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Časté:	nauzea/zvracanie
	Menej časté:	hnačka
	Neznáme:	dyspepsia, porucha chuti
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Časté:	abnormálne močenie
	Neznáme:	poškodenie funkcie obličiek vrátane ojedinelých prípadov zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej</i>	Menej časté:	opuch končatín

<i>sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Neznáme:	artralgia, myalgia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	Neznáme:	hyperkaliémia
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme:	sčervenanie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	Neznáme:	prípady hypersenzitívnych reakcií ako je angioedém, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest:</i>	Neznáme:	hepatitída, abnormálna pečeňová funkcia
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:</i>	Menej časté:	sexuálna dysfunkcia, zmeny libida

* Výskyt nežiaducich účinkov hlásených zo spontánnych hlásení je označený ako "neznáme"

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách: okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií pre kombinovaný produkt môžu sa vyskytnúť iné nežiaduce reakcie v minulosti hlásené pri jednej zo zložiek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu. abučka 2 a 3 nižšie poukazuje na nežiaduce reakcie hlásené pri jednotlivých zložkách Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené pri použití samotného irbesartanu

<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Menej časté:	bolesť na hrudníku
--	--------------	--------------------

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie (bez ohľadu na vzťah k lieku) hlásené pri používaní samotného hydrochlorotiazidu

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	Neznáme	elektrolytová nerovnováha (vrátane hypokaliémie a hyponatriémie, pozri časť 4.4), hyperurikémia, glykozúria, hyperglykémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	Neznáme	srdcové arytmie
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	Neznáme	aplastická anémia, depresia kostnej drene, neutropénia/agranulocytóza, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Neznáme	vertigo, parestézia, závrat, nepokoj
<i>Poruchy oka:</i>	Neznáme	prechodné rozmazané videnie, xantopsia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Neznáme	ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	Neznáme	pankreatitída, anorexia, hnačka, zápcha, dráždenie žalúdka, sialadenitída, strata chuti do jedla
<i>Poruchy obličiek a močových ciest:</i>	Neznáme	intersticiálna nefritída, renálna dysfunkcia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	Neznáme	anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza, nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída), reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, fotosenzitívne reakcie, vyrážka, urtikária
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	Neznáme	slabosť, svalový kŕč
<i>Poruchy ciev:</i>	Neznáme	posturálna hypotenzia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	Neznáme	horúčka
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest:</i>	Neznáme	žltacka (intrahepatálna cholestatická

		žltáčka)
<i>Psychické poruchy:</i>	Neznáme	depresia, poruchy spánku

Nežiaduce účinky hydrochlorotiazidu závislé od dávky (najmä elektrolytové poruchy) sa môžu zvýšiť počas titrácie hydrochlorotiazidu.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné osobitné informácie o liečbe predávkovania Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Manažment závisí od času užívania a od závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Často sa musia monitorovať elektrolyty a kreatinín v sére. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient musí ležať na chrbte a dostávať rýchlu náhradu objemu tekutín a solí.

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania irbesartanom je hypotenzia a tachykardia, môže sa vyskytnúť aj bradykardia.

Predávkovanie hydrochlorotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatrémia) a dehydratáciou spôsobenou nadmerným močením. Najbežnejšími znakmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zvýrazniť srdcovú arytmiu najmä pri súčasnom používaní digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlorotiazidu hemodialýzou nebol stanovený.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonista angiotenzínu II, kombinácie
ATC kód C09DA04.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombináciou antagonistu receptora angiotenzínu II, irbesartanu, a tiazidového diuretika, hydrochlorotiazidu. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako pri užívaní oboch zložiek samostatne.

Irbesartan je silný, perorálne aktívny selektívny antagonist receptoru angiotenzínu II (AT1 podtyp). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu II sprostredkované AT1 receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu II (AT1) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka u pacientov bez rizika elektrolytovej nerovnováhy (pozri časti 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza II), enzým tvoriaci angiotenzín II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Hydrochlorotiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretik nie je úplne známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorpcie elektrolytov priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakom množstve. Diuretický účinok hydrochlorotiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátov do moču a znížením draslíka v sére. Súčasné podávanie irbesartanu má pravdepodobne prostredníctvom blokády renín-angiotenzín-aldosterónového systému tendenciu zvrátiť straty draslíka spôsobené týmito diuretikami. S hydrochlorotiazidom sa diuréza objaví po 2 hodinách a vrchol účinku sa objaví asi po 4 hodinách pričom účinok pretrváva približne 6-12 hodín.

Kombinácia hydrochlorotiazidu a irbesartanu v ich terapeutickom rozsahu dávok spôsobuje od dávky závislé aditívne zníženie krvného tlaku. Pridanie 12,5 mg hydrochlorotiazidu k 300 mg irbesartanu jedenkrát denne, u pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi samostatne podávaným irbesartanom 300 mg, spôsobuje ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v porovnaní s placebom v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní) o 6,1 mmHg. V porovnaní s placebom, kombinácia 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu spôsobuje všeobecne systolicko/diastolické zníženie do 13,6/11,5 mmHg.

Limitované klinické údaje (7 z 22 pacientov) naznačili, že pacienti nekontrolovaní kombináciou 300 mg/12,5 mg môžu reagovať po vytitrovaní dávky na 300 mg/25 mg. U týchto pacientov bol pozorovaný zvýšený hypotenzný účinok u oboch systolického krvného tlaku (SBP) a diastolického krvného tlaku (DBP) (13,3 a 8,3 mmHg).

V porovnaní s placebom, dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu podávaná jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou hypertenziou, spôsobuje zníženie systolického/diastolického krvného tlaku v najnižšom bode účinku (24 hodín po podaní dávky) o 12,9/6,9 mmHg. Vrchol účinku sa dosiahne 3-6 hodín po užití. Pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sa podávaním kombinácie irbesartanu 150 mg s hydrochlorotiazidom 12,5 mg jedenkrát denne dosiahlo konzistentné zníženie krvného tlaku v priebehu 24 hodín s priemernou systolicko/diastolickou redukciou o 15,8/10,0 mmHg v porovnaní s placebom. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu 150 mg/12,5 mg bol 100% pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku. Pomer účinku v najnižšom bode k vrcholovému účinku pri meraní tlaku manžetou počas návštevy pacienta v ambulancii bol 68% pre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg a 76% Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg. 24 hodinový účinok bol pozorovaný bez výrazného zníženia krvného tlaku v čase vrcholu účinku a s bezpečným a účinným znížením tlaku krvi v priebehu jednodňového dávkovacieho intervalu.

U pacientov s neadekvátne kontrolovaným tlakom krvi podávaním 25 mg samotného hydrochlorotiazidu, pridanie irbesartanu spôsobuje v porovnaní s placebom ďalšie zníženie systolicko/diastolického tlaku o 11,1/7,2 mmHg.

Zníženie krvného tlaku irbesartanom v kombinácii s hydrochlorotiazidom je zjavné už po prvej dávke a výrazné do 1-2 týždňov po začiatku liečby, s maximálnym účinkom po 6-8 týždňov. V dlhotrvajúcich nadväzujúcich štúdiách bol účinok irbesartanu/hydrochlorotiazidu udržiavaný počas jedného roka. Rebound hypertenzia sa ani pri irbesartane ani pri hydrochlorotiazide nevyskytla, hoci u Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu nebola špecificky študovaná.

Účinok kombinácie irbesartanu a hydrochlorotiazidu na morbiditu a mortalitu nebol študovaný. Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba s hydrochlorotiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Účinnosť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak ako v prípade iných liekov s účinkom na renín-angiotenzínový systém, hypertenzívni pacienti čiernej pleti majú pozoruhodne nižšiu odozvu na monoterapiu irbesartanom. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlorotiazidu (napríklad 12,5 mg denne) je antihypertenzívny účinok u pacientov čiernej pleti rovnaký ako u ostatných pacientov.

Účinnosť a bezpečnosť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu v iniciálnej liečbe závažnej hypertenzie (definovaná ako SeDBP $\geq$ 110 mmHg) boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej, aktívne-kontrolovanej, 8-týždňovej štúdii s paralelnou vetvou. Všetkých 697 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1, jednotlivo buď na irbesartan/hydrochlorotiazid 150 mg/12,5 mg alebo na irbesartan 150 mg a systematicky titrovaných (pred určením odpovede na nižšiu dávku) po jednom týždni na irbesartan/hydrochlorotiazid 300 mg/25 mg alebo na irbesartan 300 mg.

Štúdia zahŕňala 58% mužov. Priemerný vek pacientov bol 52,5 rokov, 13% bolo ≥ 65 ročných a 2% bolo ≥ 75 ročných. Dvanásť percent (12%) bolo diabetických pacientov, 34% bolo hyperlipidemických a najčastejšie sa vyskytujúcim kardiovaskulárnym ochorením bola stabilná angina pectoris u 3,5% zúčastnených.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo porovnanie percenta pacientov, u ktorých SeDPB bol kontrolovaný (SeDBP < 90 mmHg) v 5. týždni liečby. Štyridsaťsedem percent (47,2%) pacientov užívajúcich kombináciu dosiahlo SeDBP < 90 mmHg v porovnaní s 33,2% pacientov užívajúcich irbesartan ($p = 0,0005$). Priemerný základný krvný tlak bol približne 172/113 mmHg v každej liečenej skupine a zníženia SeSBP/SeDBP po piatich týždňoch boli jednotlivo 30,8/24,0 mmHg a 21,1/19,3 mmHg pre irbesartan/hydrochlorotiazid a irbesartan ($p < 0,0001$).

Druhy a výskyt nežiaducich účinkov u pacientov liečených kombináciou boli podobné profilu nežiaducich účinkov ako u pacientov s monoterapiou. Počas 8-týždňového liečebného obdobia neboli zaznamenané prípady synkopy v žiadnej liečebnej skupine. Hypotenzia sa vyskytla u 0,6% a 0% pacientov a u 2,8% a 3,1% pacientov sa vyskytla únava ako nežiaduce účinky jednotlivo v skupinách s kombinovanou liečbou a monoterapiou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné užívanie hydrochlorotiazidu a irbesartanu nemá účinok na farmakokinetiku ani jedného z liečiv.

Irbesartan a hydrochlorotiazid sú perorálne aktívne látky a k svojej aktivite nevyžadujú biotransformáciu. Po perorálnom užití Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu je absolútna perorálna biologická dostupnosť 60-80% pre irbesartan a 50-80% pre hydrochlorotiazid. Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu. Maximálna plazmatická koncentrácia sa po perorálnom podaní dosiahne po 1,5-2 hodinách pre irbesartan a po 1-2,5 hodinách pre hydrochlorotiazid.

Väzba irbesartanu na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem irbesartanu je 53-93 litrov. 68% hydrochlorotiazidu je viazaných na bielkoviny plazmy a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg; mechanizmus je neznámy. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3,0-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní po začatí dávkovacieho režimu raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdiu bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávkovania potrebná. Priemerný plazmatický polčas hydrochlorotiazidu sa pohybuje od 5-15 hodín.

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C , 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripísať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni oxidáciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartanglukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má nevýznamný účinok. Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľazou aj obličkami. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči a zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sú vylučované močom ako nezmenený irbesartan. Hydrochlorotiazid nie je metabolizovaný, ale je rýchlo vylúčený obličkami. Najmenej 61% perorálnej dávky je eliminovaných v nezmenenej forme do 24 hodín. Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru a je vylučovaný do materského mlieka.

Poškodenie funkcie obličiek: u pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou. U pacientov s klírens kreatinínu < 20 ml/min, sa eliminačný polčas hydrochlorotiazidu predlžuje na 21 hodín.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Neuskutočnili sa štúdie s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorotiazid: potenciálna toxicita kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid po perorálnom podaní sa vyhodnocovala na potkanoch a makakoch v štúdiách trvajúcich do 6 mesiacov. Nepozorovali sa žiadne toxikologické účinky významné pre terapeutické používanie u ľudí. Nasledujúce zmeny, pozorované na potkanoch a makakoch, ktorým sa podávala kombinácia irbesartan/hydrochlorotiazid v dávke 10/10 a 90/90 mg/kg/deň, sa tiež vyskytovali pri užívaní oboch liekov samostatne a/alebo sekundárne súviseli so znížením krvného tlaku (žiadne významné toxikologické interakcie neboli pozorované):

- obličkové zmeny, charakterizované slabým zvýšením urey a kreatinínu v sére, hyperplázia/hypertrofia juxtaglomerulárneho aparátu, ktoré sú priamym dôsledkom interakcie irbesartanu s renín-angiotenzínovým systémom;
- slabé zníženie parametrov erytrocytov (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit);
- v šesť mesiacov trvajúcej štúdii toxicity sa na niekoľkých potkanoch pri dávke irbesartanu 90 mg/kg/deň a hydrochlorotiazidu 90 mg/kg/deň a irbesartanu/hydrochlorotiazidu 10/10 mg/kg/deň pozorovala zmena farby sliznice žalúdka, vredy a fokálna nekróza žalúdočnej sliznice. Na makakoch sa tieto lézie nepozorovali;
- zníženie draslíka v sére spôsobené hydrochlorotiazidom bolo čiastočne eliminované ak sa hydrochlorotiazid podával v kombinácii s irbesartanom.

Väčšina horeuvedených účinkov pravdepodobne vzniká farmakologickým pôsobením irbesartanu (blokáda inhibície uvoľňovania renínu indukovanej angiotenzínom II so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a objavuje sa tiež pri inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Tieto zistenia pravdepodobne nemajú žiadny význam pre použitie terapeutickú dávku irbesartanu/hydrochlorotiazidu u ľudí.

Ani pri dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek sa u potkanov nepozoroval teratogénny účinok kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid. Pretože nie sú dôkazy o nežiaducich účinkoch na plodnosť u zvierat alebo ľudí pri užívaní samotného irbesartanu alebo hydrochlorotiazidu, účinky kombinácie irbesartan/hydrochlorotiazid na plodnosť neboli hodnotené v štúdiách na zvieratách. Iné antagonizmy angiotenzínu II ak sa podávajú samostatne, ovplyvňujú v štúdiách na zvieratách plodnosť. Toto sa pozorovalo aj pri nižších dávkach týchto iných antagonistov angiotenzínu II, ak sa podávali v kombinácii s hydrochlorotiazidom.

Pri kombinácii irbesartan/hydrochlorotiazid sa nedokázala mutagenita ani klastogenita. Potenciál karcinogenity irbesartanu a hydrochlorotiazidu v kombinácii nebol v štúdiách na zvieratách hodnotený.

Irbesartan: nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky irbesartanu (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu) a sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Pre terapeutické dávky irbesartanu u ľudí

hyperplázia/hypertrofia renálnych juxtaglomerulárnych buniek nemá žiadny význam. Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite. Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodné toxické účinky (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá resorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich signifikantnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

Hydrochlorotiazid: hoci sa našiel nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku v niektorých experimentálnych modeloch, rozsiahle skúsenosti s hydrochlorotiazidom u ľudí nepreukázali súvislosť medzi jeho použitím a zvýšeným výskytom neoplaziem.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy

Mikrokryštalická celulóza

Sodná soľ kroskarmelózy

Predželatinovaný škrob

Oxid kremičitý

Magnéziumstearát

Červený a žltý oxid železitý

Filmotvorný povlak:

Monohydrát laktózy

Hypromelóza

Oxid titaničitý

Makrogol 3350

Červený a čierny oxid železitý

Karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 filmom obalených tabliet, 1 blister obsahujúci 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.

Škatuľa obsahujúca 28 filmom obalených tabliet; 2 blistre obsahujúce 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 56 filmom obalených tabliet; 4 blistre obsahujúce 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 84 filmom obalených tabliet; 6 blistrov obsahujúcich 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 98 filmom obalených tabliet; 7 blistrov obsahujúcich 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 56 x 1 filmom obalených tabliet; 7 blistrov obsahujúcich 8 x 1 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne pokyny na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/369/023-028

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. január 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

PRÍLOHA II

- A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Francúzsko

Sanofi-Synthelabo Limited
Edgefield Avenue,
Fawdon
Newcastle Upon Tyne,
Tyne & Wear NE3 3TT
Veľká Británia

Chinoin Private Co. Ltd.
Lévai u.5.
2112 Veresegyhaz
Maďarsko

Sanofi Winthrop Industrie
30-36, avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Francúzsko

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať meno a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Cyklos PSURov Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu je spojený cez odkazujúci produkt KARVEZIDE, kým nebude inak stanovené.

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, že systém dohľadu nad liekmi, tak ako je opísaný vo verzii 3.0 obsiahnutej v module 1.8.1. žiadosti o registráciu lieku, je na mieste a funguje predtým, ako sa liek uvedie na trh a tak dlho, ako je liek na trh uvádzaný.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA PAPIEROVÁ SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje: irbesartan 150 mg a hydrochlorotiazid 12,5 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(A), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/369/001 - 14 tabliet
EU/1/06/369/002 - 28 tabliet
EU/1/06/369/003 - 56 tabliet
EU/1/06/369/004 - 56 x 1 tabliet
EU/1/06/369/005 - 98 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlorotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

14-28-56-98 tabliet:

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

56 x 1 tabliet:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA PAPIEROVÁ SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje: irbesartan 300 mg a hydrochlorotiazid 12,5 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(A), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/369/006 - 14 tabliet
EU/1/06/369/007 - 28 tabliet
EU/1/06/369/008 - 56 tabliet
EU/1/06/369/009 - 56 x 1 tabliet
EU/1/06/369/010 - 98 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlorotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

14-28-56-98 tabliet:

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

56 x 1 tabliet:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA PAPIEROVÁ SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje: irbesartan 150 mg a hydrochlorotiazid 12,5 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
84 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(A), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/369/011 - 14 tabliet
EU/1/06/369/012 - 28 tabliet
EU/1/06/369/013 - 56 tabliet
EU/1/06/369/014 - 56 x 1 tabliet
EU/1/06/369/015 - 84 tabliet
EU/1/06/369/016 - 98 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlorotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

14-28-56-84-98 tabliet:

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

56 x 1 tabliet:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA PAPIEROVÁ SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje: irbesartan 300 mg a hydrochlorotiazid 12,5 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
84 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávať mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(A), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/369/017 - 14 tabliet
EU/1/06/369/018 - 28 tabliet
EU/1/06/369/019 - 56 tabliet
EU/1/06/369/020 - 56 x 1 tabliet
EU/1/06/369/021 - 84 tabliet
EU/1/06/369/022 - 98 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlorotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

14-28-56-84-98 tabliet:

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

56 x 1 tabliet:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA PAPIEROVÁ SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje: irbesartan 300 mg a hydrochlorotiazid 25 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
84 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(A), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/369/023 - 14 tabliet
EU/1/06/369/024 - 28 tabliet
EU/1/06/369/025 - 56 tabliet
EU/1/06/369/026 - 56 x 1 tabliet
EU/1/06/369/027 - 84 tabliet
EU/1/06/369/028 - 98 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg tablety
irbesartan/hydrochlorotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

14-28-56-84-98 tabliet:

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

56 x 1 tabliet:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍŠOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlorotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Ako užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS A NA ČO SA POUŽÍVA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinácia dvoch liečiv, irbesartanu a hydrochlorotiazidu. Irbesartan patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu II. Angiotenzín II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobí ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan zabraňuje naviazaniu angiotenzínu II na tieto receptory, čím spôsobí rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Hydrochlorotiazid je jedným zo skupiny liečiv (nazývaných tiazidové diuretiká), ktoré spôsobujú zvýšené vylučovanie moču, a tým spôsobuje zníženie krvného tlaku.

Tieto dve účinné zložky Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu pôsobia spolu na zníženie krvného tlaku účinnejšie, než keby boli podávané samostatne.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálnej hypertenzie), ak liečba irbesartanom alebo hydrochlorotiazidom podávanými samostatne neposkytuje adekvátnu kontrolu Vášho krvného tlaku.

2. SKÔR AKO UŽIJETE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- keď ste **alergický** (precitlivený) na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- keď ste **alergický** (precitlivený) na hydrochlorotiazid alebo na iné lieky zo skupiny sulfonamidových derivátov
- keď ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- keď máte **závažné problémy s pečeňou alebo obličkami**
- keď máte **ťažkosti s močením**
- keď Váš lekár zistí, že máte **pretrvávajúce vysoké hladiny vápnika alebo nízke hladiny draslíka v krvi**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa nemá podávať deťom a mladistvým (do 18 rokov).

Buďte zvlášť opatrní pri užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu

Povedzte Vášmu lekárovi, ak sa Vás týka nasledovné:

- keď **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- keď máte **obličkové ťažkosti** alebo máte **transplantovanú obličku**
- keď máte **srdcové ťažkosti**
- keď máte **problémy s pečeňou**
- keď máte **cukrovku**
- keď máte **lupus erythematosus** (tiež známy ako lupus alebo SLE)
- keď trpíte na **primárny aldosteronizmus** (stav súvisiaci s vysokou tvorbou hormónu aldosterónu, ktorý spôsobuje zadržiavanie sodíka, následne so zvýšením krvného tlaku).

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Musíte tiež informovať svojho lekára:

- keď držíte **diétu s nízkym obsahom soli**
- keď máte príznaky ako **nadmerný smäd, sucho v ústach, celková slabosť, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, nauzea, zvracanie** alebo **nadmerne zrýchlený pulz**, ktoré môžu signalizovať nadmerný účinok hydrochlorotiazidu (obsiahnutého v Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSi)
- keď máte skúsenosť so zvýšenou **citlivosťou kože na slnko** s príznakmi spálenia (ako sú začervenanie, svrbenie, opuch, pľuzgier) vyskytujúcou sa častejšie ako zvyčajne
- keď **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) alebo **dostávate anestetiká**

Hydrochlorotiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívne výsledky v antidopingovom teste.

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká ako je hydrochlorotiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSi majú účinok na iné lieky. Preparáty obsahujúce lítium sa nesmú užívať s Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom bez prísneho lekárskeho dozoru.

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové doplnky
- soľné náhrady obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky alebo iné diuretiká (tablety na odvodnenie)
- niektoré laxatíva (preháňadlá)
- lieky na liečbu dny
- liečebné náhrady vitamínu D
- lieky na kontrolu srdcového rytmu
- lieky na liečbu cukrovky (perorálne lieky alebo inzulín).

Ak užívate iné lieky na zníženie krvného tlaku, steroidy, lieky na liečbu rakoviny, lieky proti bolesti alebo lieky na liečbu artritídy je taktiež dôležité povedať to Vášmu lekárovi.

Užívanie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu s jedlom a nápojmi

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak požívate alkohol počas liečby týmto liekom, môžete mať vzhľadom na hydrochlorotiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSe zvýšený pocit závratu pri vstávaní, hlavne, keď sa postavíte zo sediacej polohy.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár Vám poradí, aby ste prestali užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí Vám aký liek máte užívať namiesto Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte Vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a Váš lekár Vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je Vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS má nepravdepodobný účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak, príležitostne sa počas liečby vysokého krvného tlaku môže objaviť závrat alebo únava. Ak sa u Vás prejavia tieto ťažkosti, povedzte to Vášmu lekárovi skôr, ako začnete viesť vozidlo alebo používať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje laktózu. Ak Vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), poraďte sa s ním, kým začnete užívať tento liek.

3. AKO UŽÍVAŤ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Vždy užívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS presne ako Vám povedal lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárničky.

Dávkovanie

Zvyčajná dávka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu je jedna alebo dve tablety denne. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Vám lekár zvyčajne predpíše, ak Vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznižila Váš krvný tlak. Lekár Vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom.

Spôsob podávania

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa používa **perorálne (ústami)**. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Snažte sa užívať Vašu dennú dávku každý deň v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu, kým Váš lekár nerozhodne inak.

Maximálne zníženie krvného tlaku by malo byť dosiahnuté za 6-8 týždňov po začatí liečby.

Ak užijete viac Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu, ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, ihneď kontaktujte Vášho lekára.

Deti nesmú používať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nesmú používať deti do 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltnú dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete užiť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojité dávky, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré z týchto účinkov môžu byť vážne a môžu vyžadovať lekársku starostlivosť.

Vyskytli sa zriedkavé prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka), ako aj lokalizovaný opuch tváre, pier a/alebo jazyka u pacientov používajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z hore uvedených príznakov alebo máte dýchavičnosť, **prestaňte používať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Vedľajšie účinky hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom boli:

Časté vedľajšie účinky (postihujú 1 až 10 používateľov zo 100)

- nauzea/zvracanie
- abnormálne močenie
- únava a závrat (vrátane vstávania z ležiacej alebo sediacej polohy)
- krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré ovplyvňujú funkciu svalov a srdca (kreatínkináza) alebo zvýšenie hladín látok, ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek (močovina v krvi, kreatinín).

Ak Vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté vedľajšie účinky (postihujú 1 až 10 používateľov z 1 000)

- hnačka
- nízky krvný tlak
- mdloba
- rýchle búšenia srdca
- červenanie sa
- opuchy
- poruchy sexuálnej funkcie (problémy so sexuálnou výkonnosťou)
- krvné testy môžu ukázať zníženie hladín draslíka a sodíka vo Vašej krvi.

Ak Vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené od začiatku uvedenia lieku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na trh

Častosť výskytu týchto účinkov nie je známa. Tieto vedľajšie účinky sú: bolesť hlavy, zvonenie v ušiach, kašeľ, porucha chuti, ťažkosti s trávením, bolesť kĺbov a svalov, poruchy funkcie pečene a zhoršená funkcia obličiek, zvýšená hladina draslíka vo Vašej krvi a alergické reakcie ako sú vyrážky, žihľavka, opuchnutie tváre, pier, úst alebo hrdla.

Podobne ako pri iných kombináciách dvoch liečiv, nemožno vylúčiť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s každým z nich.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním irbesartanu samostatne

Okrem hore uvedených vedľajších účinkov hlásená aj bolesť na hrudníku.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním hydrochlorotiazidu samostatne

Strata chuti do jedla; podráždenie žalúdka; žalúdočné kŕče; zápcha; žltáčka (žltnutie kože a/alebo očného bielka); zápal pankreasu charakterizovaný silnou bolesťou v hornej časti žalúdka často s nevoľnosťou a vracaním; poruchy spánku; depresia; rozmazané videnie; nedostatok bielych krvných buniek, ktorý môže často spôsobiť infekcie, horúčku; zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky

nevyhnutné na zrážanie krvi), zníženie počtu červených krvných buniek (anémia) charakterizované únavnosťou, bolesťou hlavy; dýchavičnosťou počas cvičenia, závratom a bledosťou kože, ochorenie obličiek; pľúcne problémy vrátane pneumónie a tvorby tekutiny v pľúcach; zvýšená citlivosť kože na slnko; zápal krvných ciev; ochorenie kože charakterizované olupovaním kože na celom tele; kožný lupus erythematosus prejavujúci sa vyrážkou vyskytujúcou sa na tvári, krku a temene hlavy; alergické reakcie; slabosť a kŕče svalov; zmenený srdcový tep; znížený krvný tlak pri zmene polohy; opuch slinných žliaz; vysoká hladina cukru v krvi; cukor v moči; zvýšenie niektorých tukov v krvi; vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, ktorá môže spôsobiť dnu.

Je známe, že nežiaduce účinky spojené s hydrochlorotiazidom sa môžu zvyšovať vyššími dávkami hydrochlorotiazidu.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS po dátume expirácie uvedenom na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje

- Liečivá sú irbesartan a hydrochlorotiazid. Každá tableta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu 150 mg/12,5 mg obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy, magnéziumstearát, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, predželatinovaný kukuričný škrob, červený a žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a obsah balenia

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablety sú broskyňové, bikonvexné, oválneho tvaru s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2775 na druhej strane.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg tablety sú dodávané v blistrovom balení obsahujúcom 14, 28, 56 alebo 98 tabliet. Balenie 56 x 1 tableta umožňujúce oddelenie jednotlivých dávky je dostupné pre zásobenie nemocníc.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británia

Výrobca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francúzsko

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Veľká Británia

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Maďarsko

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Francúzsko

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍŠOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlorotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Ako užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS A NA ČO SA POUŽÍVA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinácia dvoch liečiv, irbesartanu a hydrochlorotiazidu. Irbesartan patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu II. Angiotenzín II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobí ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan zabraňuje nadviazaniu angiotenzínu II na tieto receptory, čím spôsobí rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Hydrochlorotiazid je jedným zo skupiny liečiv (nazývaných tiazidové diuretiká), ktoré spôsobujú zvýšené vylučovanie moču, a tým spôsobuje zníženie krvného tlaku.

Tieto dve účinné zložky Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu pôsobia spolu na zníženie krvného tlaku účinnejšie, než keby boli podávané samostatne.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálnej hypertenzie), ak liečba irbesartanom alebo hydrochlorotiazidom podávanými samostatne neposkytuje adekvátnu kontrolu Vášho krvného tlaku.

2. SKÔR AKO UŽIJETE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- keď ste **alergický** (precitlivený) na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- keď ste **alergický** (precitlivený) na hydrochlorotiazid alebo na iné lieky zo skupiny sulfonamidových derivátov
- keď ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- keď máte **závažné problémy s pečeňou alebo obličkami**
- keď máte **ťažkosti s močením**
- keď Váš lekár zistí, že máte **pretrvávajúce vysoké hladiny vápnika alebo nízke hladiny draslíka v krvi**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa nemá podávať deťom a mladistvým (do 18 rokov).

Buďte zvlášť opatrní pri užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu

Povedzte Vášmu lekárovi, ak sa Vás týka nasledovné:

- keď **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- keď máte **obličkové ťažkosti** alebo máte **transplantovanú obličku**
- keď máte **srdcové ťažkosti**
- keď máte **problémy s pečeňou**
- keď máte **cukrovku**
- keď máte **lupus erythematosus** (tiež známy ako lupus alebo SLE)
- keď trpíte na **primárny aldosteronizmus** (stav súvisiaci s vysokou tvorbou hormónu aldosterónu, ktorý spôsobuje zadržiavanie sodíka, následne so zvýšením krvného tlaku).

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Musíte tiež informovať svojho lekára:

- keď držíte **diétu s nízkym obsahom soli**
- keď máte príznaky ako **nadmerný smäd, sucho v ústach, celková slabosť, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, nauzea, zvracanie** alebo **nadmerne zrýchlený pulz**, ktoré môžu signalizovať nadmerný účinok hydrochlorotiazidu (obsiahnutého v Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSi)
- keď máte skúsenosť so zvýšenou **citlivosťou kože na slnko** s príznakmi spálenia (ako sú začervenanie, svrbenie, opuch, pľuzgier) vyskytujúcou sa častejšie ako zvyčajne
- keď **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) alebo **dostávate anestetiká**

Hydrochlorotiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívne výsledky v antidopingovom teste.

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká ako je hydrochlorotiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSi majú účinok na iné lieky. Preparáty obsahujúce lítium sa nesmú užívať s Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom bez prísneho lekárskeho dozoru.

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové doplnky
- soľné náhrady obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky alebo iné diuretiká (tablety na odvodnenie)
- niektoré laxatíva (preháňadlá)
- lieky na liečbu dny
- liečebné náhrady vitamínu D
- lieky na kontrolu srdcového rytmu
- lieky na liečbu cukrovky (perorálne lieky alebo inzulín).

Ak užívate iné lieky na zníženie krvného tlaku, steroidy, lieky na liečbu rakoviny, lieky proti bolesti alebo lieky na liečbu artritídy je taktiež dôležité povedať to Vášmu lekárovi.

Užívanie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu s jedlom a nápojmi

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak požívate alkohol počas liečby týmto liekom, môžete mať vzhľadom na hydrochlorotiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSe zvýšený pocit závratu pri vstávaní, hlavne, keď sa postavíte zo sediacej polohy.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár Vám poradí, aby ste prestali užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí Vám aký liek máte užívať namiesto Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte Vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a Váš lekár Vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je Vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS má nepravdepodobný účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak, príležitostne sa počas liečby vysokého krvného tlaku môže objaviť závrat alebo únava. Ak sa u Vás prejavia tieto ťažkosti, povedzte to Vášmu lekárovi skôr, ako začnete viesť vozidlo alebo používať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje laktózu. Ak Vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), poraďte sa s ním, kým začnete užívať tento liek.

3. AKO UŽÍVAŤ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Vždy užívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS presne ako Vám povedal lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Zvyčajná dávka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu je jedna tableta denne. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Vám lekár zvyčajne predpíše, ak Vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznižila Váš krvný tlak. Lekár Vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom.

Spôsob podávania

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa používa **perorálne (ústami)**. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Snažte sa užívať Vašu dennú dávku každý deň v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu, kým Váš lekár nerozhodne inak.

Maximálne zníženie krvného tlaku by malo byť dosiahnuté za 6-8 týždňov po začatí liečby.

Ak užijete viac Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu, ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, ihneď kontaktujte Vášho lekára.

Deti nesmú používať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nesmú používať deti do 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltnú dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete užiť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojitzú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré z týchto účinkov môžu byť vážne a môžu vyžadovať lekársku starostlivosť.

Vyskytli sa zriedkavé prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka), ako aj lokalizovaný opuch tváre, pier a/alebo jazyka u pacientov používajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z hore uvedených príznakov alebo máte dýchavičnosť, **prestaňte používať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Vedľajšie účinky hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom boli:

Časté vedľajšie účinky (postihujú 1 až 10 používateľov zo 100)

- nauzea/zvracanie
- abnormálne močenie
- únava a závrat (vrátane vstávania z ležiacej alebo sediacej polohy)
- krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré ovplyvňujú funkciu svalov a srdca (kreatínkináza) alebo zvýšenie hladín látok, ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek (močovina v krvi, kreatinín).

Ak Vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté vedľajšie účinky (postihujú 1 až 10 používateľov z 1 000)

- hnačka
- nízky krvný tlak
- mdloba
- rýchle búšenia srdca
- červenanie sa
- opuchy
- poruchy sexuálnej funkcie (problémy so sexuálnou výkonnosťou)
- krvné testy môžu ukázať zníženie hladín draslíka a sodíka vo Vašej krvi.

Ak Vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené od začiatku uvedenia lieku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na trh

Častosť výskytu týchto účinkov nie je známa. Tieto vedľajšie účinky sú: bolesť hlavy, zvonenie v ušiach, kašeľ, porucha chuti, ťažkosti s trávením, bolesť kĺbov a svalov, poruchy funkcie pečene a zhoršená funkcia obličiek, zvýšená hladina draslíka vo Vašej krvi a alergické reakcie ako sú vyrážky, žihľavka, opuchnutie tváre, pier, úst alebo hrdla.

Podobne ako pri iných kombináciách dvoch liečiv, nemožno vylúčiť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s každým z nich.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním irbesartanu samostatne

Okrem hore uvedených vedľajších účinkov hlásená aj bolesť na hrudníku.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním hydrochlorotiazidu samostatne

Strata chuti do jedla; podráždenie žalúdka; žalúdočné kŕče; zápcha; žltáčka (žltnutie kože a/alebo očného bielka); zápal pankreasu charakterizovaný silnou bolesťou v hornej časti žalúdka často s nevoľnosťou a vracaním; poruchy spánku; depresia; rozmazané videnie; nedostatok bielych krvných buniek, ktorý môže často spôsobiť infekcie, horúčku; zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky

nevyhnutné na zrážanie krvi), zníženie počtu červených krvných buniek (anémia) charakterizované únavnosťou, bolesťou hlavy; dýchavičnosťou počas cvičenia, závratom a bledosťou kože, ochorenie obličiek; pľúcne problémy vrátane pneumónie a tvorby tekutiny v pľúcach; zvýšená citlivosť kože na slnko; zápal krvných ciev; ochorenie kože charakterizované olupovaním kože na celom tele; kožný lupus erythematosus prejavujúci sa vyrážkou vyskytujúcou sa na tvári, krku a temene hlavy; alergické reakcie; slabosť a kŕče svalov; zmenený srdcový tep; znížený krvný tlak pri zmene polohy; opuch slinných žliaz; vysoká hladina cukru v krvi; cukor v moči; zvýšenie niektorých tukov v krvi; vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, ktorá môže spôsobiť dnu.

Je známe, že nežiaduce účinky spojené s hydrochlorotiazidom sa môžu zvyšovať vyššími dávkami hydrochlorotiazidu.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS po dátume expirácie uvedenom na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje

- Liečivá sú irbesartan a hydrochlorotiazid. Každá tableta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu 300 mg/12,5 mg obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy, magnéziumstearát, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, predželatinovaný kukuričný škrob, červený a žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a obsah balenia

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablety sú broskyňové, bikonvexné, oválneho tvaru s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2776 na druhej strane.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg tablety sú dodávané v blistrovom balení obsahujúcom 14, 28, 56 alebo 98 tabliet. Balenie 56 x 1 tableta umožňujúce oddelenie jednotlivých dávky je dostupné pre zásobenie nemocníc.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británia

Výrobca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francúzsko

SANOFI SYNTHELABO LIMITED

Edgefield Avenue - Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Veľká Británia

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.

2112 Veresegyház - Maďarsko

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Francúzsko

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlorotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám.. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Ako užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS A NA ČO SA POUŽÍVA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinácia dvoch liečiv, irbesartanu a hydrochlorotiazidu. Irbesartan patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu II. Angiotenzín II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobí ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan zabraňuje naviazaniu angiotenzínu II na tieto receptory, čím spôsobí rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Hydrochlorotiazid je jedným zo skupiny liečiv (nazývaných tiazidové diuretiká), ktoré spôsobujú zvýšené vylučovanie moču, a tým spôsobuje zníženie krvného tlaku.

Tieto dve účinné zložky Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu pôsobia spolu na zníženie krvného tlaku účinnejšie, než keby boli podávané samostatne.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálnej hypertenzie), ak liečba irbesartanom alebo hydrochlorotiazidom podávanými samostatne neposkytuje adekvátnu kontrolu Vášho krvného tlaku.

2. SKÔR AKO UŽIJETE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- keď ste **alergický** (precitlivený) na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- keď ste **alergický** (precitlivený) na hydrochlorotiazid alebo na iné lieky zo skupiny sulfonamidových derivátov
- keď ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- keď máte **závažné problémy s pečeňou alebo obličkami**
- keď máte **ťažkosti s močením**
- keď Váš lekár zistí, že máte **pretrvávajúce vysoké hladiny vápnika alebo nízke hladiny draslíka v krvi**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa nemá podávať deťom a mladistvým (do 18 rokov).

Buďte zvlášť opatrní pri užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu

Povedzte Vášmu lekárovi, ak sa Vás týka nasledovné:

- keď **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- keď **máte obličkové ťažkosti alebo máte transplantovanú obličku**
- keď máte **srdcové ťažkosti**
- keď máte **problémy s pečeňou**
- keď máte **cukrovku**
- keď máte **lupus erythematosus** (tiež známy ako lupus alebo SLE)
- keď trpíte na **primárny aldosteronizmus** (stav súvisiaci s vysokou tvorbou hormónu aldosterónu, ktorý spôsobuje zadržiavanie sodíka, následne so zvýšením krvného tlaku).

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Musíte tiež informovať svojho lekára:

- keď držíte **diétu s nízkym obsahom soli**
- keď máte príznaky ako **nadmerný smäd, sucho v ústach, celková slabosť, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, nauzea, vracanie alebo nadmerne zrýchlený pulz**, ktoré môžu signalizovať nadmerný účinok hydrochlorotiazidu (obsiahnutého v Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSi)
- keď máte skúsenosť so zvýšenou **citlivosťou kože na slnko** s príznakmi spálenia (ako sú začervenanie, svrbenie, opuch, pľuzgier) vyskytujúcou sa častejšie ako zvyčajne
- keď **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) alebo **dostávate anestetiká**

Hydrochlorotiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívne výsledky v antidopingovom teste.

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte aj iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká ako je hydrochlorotiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSi majú účinok na iné lieky. Preparáty obsahujúce lítium sa nesmú užívať s Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom bez prísneho lekárskeho dozoru.

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové doplnky
- soľné náhrady obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky alebo iné diuretiká (tablety na odvodnenie)
- niektoré laxatíva (preháňadlá)
- lieky na liečbu dny
- liečebné náhrady vitamínu D
- lieky na kontrolu srdcového rytmu
- lieky liečbu cukrovky (perorálne lieky alebo inzulín).

Ak užívate iné lieky na zníženie krvného tlaku, steroidy, lieky na liečbu rakoviny, lieky proti bolesti alebo lieky na liečbu artritídy je taktiež dôležité povedať o tom Vášmu lekárovi.

Užívanie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu s jedlom a nápojmi

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak požívate alkohol počas liečby týmto liekom, môžete mať vzhľadom na hydrochlorotiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSe zvýšený pocit závratu pri vstávaní, hlavne, keď sa postavíte zo sediacej polohy.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár Vám poradí, aby ste prestali užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí Vám aký liek máte užívať namiesto Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte Vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a Váš lekár Vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je Vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS má nepravdepodobný účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak, príležitostne sa počas liečby vysokého krvného tlaku môže objaviť závrat alebo únava. Ak sa u Vás prejavia tieto ťažkosti, povedzte to Vášmu lekárovi skôr, ako začnete viesť vozidlo alebo používať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje laktózu. Ak Vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), poraďte sa s ním, kým začnete užívať tento liek.

3. AKO UŽÍVAŤ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Vždy užívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS presne ako Vám povedal lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Zvyčajná dávka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu je jedna alebo dve tablety denne. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Vám lekár zvyčajne predpíše, ak Vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznižila Váš krvný tlak. Lekár Vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom.

Spôsob podávania

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa používa **perorálne (ústami)**. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Snažte sa užívať Vašu dennú dávku každý deň v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu, kým Váš lekár nerozhodne inak.

Maximálne zníženie krvného tlaku by malo byť dosiahnuté za 6-8 týždňov po začatí liečby.

Ak užijete viac Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu, ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, ihneď kontaktujte Vášho lekára.

Deti nesmú používať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nesmú používať deti do 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltnú dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete užiť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojitzú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré z týchto účinkov môžu byť vážne a môžu vyžadovať lekársku starostlivosť.

Vyskytli sa zriedkavé prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka), ako aj lokalizovaný opuch tváre, pier a/alebo jazyka u pacientov používajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z hore uvedených príznakov alebo máte dýchavičnosť, **prestaňte používať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Vedľajšie účinky hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom boli:

Časté vedľajšie účinky (postihujú 1 až 10 používateľov zo 100)

- nauzea/zvracanie
- abnormálne močenie
- únava
- závrat (vrátane vstávania z ležiacej alebo sediacej polohy)
- krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré ovplyvňujú funkciu svalov a srdca (kreatínkináza) alebo zvýšenie hladín látok, ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek (močovina v krvi, kreatinín).

Ak Vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté vedľajšie účinky (postihujú 1 až 10 používateľov z 1 000)

- hnačka
- nízky krvný tlak
- mdloba
- rýchle búšenia srdca
- červenanie sa
- opuchy
- poruchy sexuálnej funkcie (problémy so sexuálnou výkonnosťou)
- krvné testy môžu ukázať zníženie hladín draslíka a sodíka vo Vašej krvi.

Ak Vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené od začiatku uvedenia lieku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na trh

Časť výskytu týchto účinkov nie je známa. Tieto vedľajšie účinky sú: bolesť hlavy, zvonenie v ušiach, kašeľ, porucha chuti, ťažkosti s trávením, bolesť kĺbov a svalov, poruchy funkcie pečene a zhoršená funkcia obličiek zvýšená hladina draslíka vo Vašej krvi a alergické reakcie ako sú vyrážky, žihľavka, opuchnutie tváre, pier, úst jazyka alebo hrdla a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Podobne ako pri iných kombináciách dvoch liečiv, nemožno vylúčiť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s každým z nich.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním irbesartanu samostatne

Okrem hore uvedených vedľajších účinkov bola hlásená aj bolesť na hrudníku.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním hydrochlorotiazidu samostatne

Strata chuti do jedla; podráždenie žalúdka; žalúdočné kŕče; zápcha; žltáčka (žltnutie kože a/alebo očného bielka); zápal pankreasu charakterizovaný silnou bolesťou v hornej časti žalúdka často s nevoľnosťou a vracaním; poruchy spánku; depresia; rozmazané videnie; nedostatok bielych krvných

buniek, ktorý môže často spôsobiť infekcie, horúčku, zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi), zníženie počtu červených krvných buniek (anémia) charakterizované únavnosťou, bolesťou hlavy, dýchavičnosťou počas cvičenia, závratom a bledosťou kože; ochorenie obličiek; pľúcne problémy vrátane pneumónie a tvorby tekutiny v pľúcach; zvýšená citlivosť kože na slnko; zápal krvných ciev; ochorenie kože charakterizované olupovaním kože na celom tele; kožný lupus erythematosus prejavujúci sa vyrážkou vyskytujúcou sa na tvári, krku a temene hlavy; alergické reakcie; slabosť a kŕče svalov; zmenený srdcový tep; znížený krvný tlak pri zmene polohy; opuch slinných žliaz; vysoká hladina cukru v krvi; cukor v moči; zvýšenie niektorých tukov v krvi; vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, ktorá môže spôsobiť dnu.

Je známe, že nežiaduce účinky spojené s hydrochlorotiazidom sa môžu zvyšovať vyššími dávkami hydrochlorotiazidu.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS po dátume expirácie uvedenom na škatuli a blistri uvedenom po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje

- Liečivá sú irbesartan a hydrochlorotiazid. Každá filmom obalená tableta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu 150 mg/12,5 mg obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, magnéziumstearát, oxid titaničitý, makrogol 3000, červený a žltý oxid železitý, karnaubský vosk.

Ako vyzerá Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a obsah balenia

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety sú broskyňové, bikonvexné, oválneho tvaru s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2875 na druhej strane.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistrovom balení obsahujúcom 14, 28, 30, 56, 84, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet. Balenie 56 x 1 filmom obalených tabliet umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky je dostupné pre zásobenie nemocníc.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británia

Výrobca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francúzsko

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Veľká Británia

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Maďarsko

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francúzsko

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v:

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlorotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám.. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Ako užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS A NA ČO SA POUŽÍVA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinácia dvoch liečiv, irbesartanu a hydrochlorotiazidu. Irbesartan patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu II. Angiotenzín II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobí ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan zabraňuje naviazaniu angiotenzínu II na tieto receptory, čím spôsobí rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Hydrochlorotiazid je jedným zo skupiny liečiv (nazývaných tiazidové diuretiká), ktoré spôsobujú zvýšené vylučovanie moču, a tým spôsobuje zníženie krvného tlaku.

Tieto dve účinné zložky Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu pôsobia spolu na zníženie krvného tlaku účinnejšie, než keby boli podávané samostatne.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálnej hypertenzie), ak liečba irbesartanom alebo hydrochlorotiazidom podávanými samostatne neposkytuje adekvátnu kontrolu Vášho krvného tlaku.

2. SKÔR AKO UŽIJETE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- keď ste **alergický** (precitlivený) na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- keď ste **alergický** (precitlivený) na hydrochlorotiazid alebo na iné lieky zo skupiny sulfonamidových derivátov
- keď ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- keď máte **závažné problémy s pečeňou alebo obličkami**
- keď máte **ťažkosti s močením**
- keď Váš lekár zistí, že máte **pretrvávajúce vysoké hladiny vápnika alebo nízke hladiny draslíka v krvi**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa nemá podávať deťom a mladistvým (do 18 rokov).

Buďte zvlášť opatrní pri užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu

Povedzte Vášmu lekárovi, ak sa Vás týka nasledovné:

- keď **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- keď **máte obličkové ťažkosti alebo máte transplantovanú obličku**
- keď máte **srdcové ťažkosti**
- keď máte **problémy s pečeňou**
- keď máte **cukrovku**
- keď máte **lupus erythematosus** (tiež známy ako lupus alebo SLE)
- keď trpíte na **primárny aldosteronizmus** (stav súvisiaci s vysokou tvorbou hormónu aldosterónu, ktorý spôsobuje zadržiavanie sodíka, následne so zvýšením krvného tlaku).

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Musíte tiež informovať svojho lekára:

- keď držíte **diétu s nízkym obsahom soli**
- keď máte príznaky ako **nadmerný smäd, sucho v ústach, celková slabosť, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, nauzea, vracanie alebo nadmerne zrýchlený pulz**, ktoré môžu signalizovať nadmerný účinok hydrochlorotiazidu (obsiahnutého v Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSi)
- keď máte skúsenosť so zvýšenou **citlivosťou kože na slnko** s príznakmi spálenia (ako sú začervenanie, svrbenie, opuch, pľuzgier) vyskytujúcou sa častejšie ako zvyčajne
- keď **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) alebo **dostávate anestetiká**

Hydrochlorotiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívne výsledky v antidopingovom teste.

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte aj iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká ako je hydrochlorotiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSi majú účinok na iné lieky. Preparáty obsahujúce lítium sa nesmú užívať s Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom bez prísneho lekárskeho dozoru.

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové doplnky
- soľné náhrady obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky alebo iné diuretiká (tablety na odvodnenie)
- niektoré laxatíva (preháňadlá)
- lieky na liečbu dny
- liečebné náhrady vitamínu D
- lieky na kontrolu srdcového rytmu
- lieky liečbu cukrovky (perorálne lieky alebo inzulín).

Ak užívate iné lieky na zníženie krvného tlaku, steroidy, lieky na liečbu rakoviny, lieky proti bolesti alebo lieky na liečbu artritídy je taktiež dôležité povedať o tom Vášmu lekárovi.

Užívanie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu s jedlom a nápojmi

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak požívate alkohol počas liečby týmto liekom, môžete mať vzhľadom na hydrochlorotiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSe zvýšený pocit závratu pri vstávaní, hlavne, keď sa postavíte zo sediacej polohy.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár Vám poradí, aby ste prestali užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí Vám aký liek máte užívať namiesto Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte Vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a Váš lekár Vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je Vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS má nepravdepodobný účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak, príležitostne sa počas liečby vysokého krvného tlaku môže objaviť závrat alebo únava. Ak sa u Vás prejavia tieto ťažkosti, povedzte to Vášmu lekárovi skôr, ako začnete viesť vozidlo alebo používať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje laktózu. Ak Vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), poraďte sa s ním, kým začnete užívať tento liek.

3. AKO UŽÍVAŤ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Vždy užívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS presne ako Vám povedal lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Zvyčajná dávka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu je jedna tableta denne. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Vám lekár zvyčajne predpíše, ak Vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznižila Váš krvný tlak. Lekár Vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom.

Spôsob podávania

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa používa **perorálne (ústami)**. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Snažte sa užívať Vašu dennú dávku každý deň v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu, kým Váš lekár nerozhodne inak.

Maximálne zníženie krvného tlaku by malo byť dosiahnuté za 6-8 týždňov po začatí liečby.

Ak užijete viac Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu, ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, ihneď kontaktujte Vášho lekára.

Deti nesmú používať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nesmú používať deti do 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltnú dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete užiť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojitzú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré z týchto účinkov môžu byť vážne a môžu vyžadovať lekársku starostlivosť.

Vyskytli sa zriedkavé prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka), ako aj lokalizovaný opuch tváre, pier a/alebo jazyka u pacientov používajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z hore uvedených príznakov alebo máte dýchavičnosť, **prestaňte používať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Vedľajšie účinky hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom boli:

Časté vedľajšie účinky (postihujú 1 až 10 používateľov zo 100)

- nauzea/zvracanie
- abnormálne močenie
- únava
- závrat (vrátane vstávania z ležiacej alebo sediacej polohy)
- krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré ovplyvňujú funkciu svalov a srdca (kreatínkináza) alebo zvýšenie hladín látok, ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek (močovina v krvi, kreatinín).

Ak Vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté vedľajšie účinky (postihujú 1 až 10 používateľov z 1 000)

- hnačka
- nízky krvný tlak
- mdloba
- rýchle búšenia srdca
- červenanie sa
- opuchy
- poruchy sexuálnej funkcie (problémy so sexuálnou výkonnosťou)
- krvné testy môžu ukázať zníženie hladín draslíka a sodíka vo Vašej krvi.

Ak Vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené od začiatku uvedenia lieku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na trh

Častosť výskytu týchto účinkov nie je známa. Tieto vedľajšie účinky sú: bolesť hlavy, zvonenie v ušiach, kašeľ, porucha chuti, ťažkosti s trávením, bolesť kĺbov a svalov, poruchy funkcie pečene a zhoršená funkcia obličiek zvýšená hladina draslíka vo Vašej krvi a alergické reakcie ako sú vyrážky, žihľavka, opuchnutie tváre, pier, úst jazyka alebo hrdla a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Podobne ako pri iných kombináciách dvoch liečiv, nemožno vylúčiť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s každým z nich.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním irbesartanu samostatne

Okrem hore uvedených vedľajších účinkov bola hlásená aj bolesť na hrudníku.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním hydrochlorotiazidu samostatne

Strata chuti do jedla; podráždenie žalúdka; žalúdočné kŕče; zápcha; žltáčka (žltnutie kože a/alebo očného bielka); zápal pankreasu charakterizovaný silnou bolesťou v hornej časti žalúdka často s nevoľnosťou a vracaním; poruchy spánku; depresia; rozmazané videnie; nedostatok bielych krvných

buniek, ktorý môže často spôsobiť infekcie, horúčku, zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi), zníženie počtu červených krvných buniek (anémia) charakterizované únavnosťou, bolesťou hlavy, dýchavičnosťou počas cvičenia, závratom a bledosťou kože; ochorenie obličiek; pľúcne problémy vrátane pneumónie a tvorby tekutiny v pľúcach; zvýšená citlivosť kože na slnko; zápal krvných ciev; ochorenie kože charakterizované olupovaním kože na celom tele; kožný lupus erythematosus prejavujúci sa vyrážkou vyskytujúcou sa na tvári, krku a temene hlavy; alergické reakcie; slabosť a kŕče svalov; zmenený srdcový tep; znížený krvný tlak pri zmene polohy; opuch slinných žliaz; vysoká hladina cukru v krvi; cukor v moči; zvýšenie niektorých tukov v krvi; vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, ktorá môže spôsobiť dnu.

Je známe, že nežiaduce účinky spojené s hydrochlorotiazidom sa môžu zvyšovať vyššími dávkami hydrochlorotiazidu.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS po dátume expirácie uvedenom na škatuli a blistri uvedenom po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje

- Liečivá sú irbesartan a hydrochlorotiazid. Každá filmom obalená tableta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu 300 mg/12,5 mg obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, magnéziumstearát, oxid titaničitý, makrogol 3000, červený a žltý oxid železitý, karnaubský vosk.

Ako vyzerá Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a obsah balenia

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety sú broskyňové, bikonvexné, oválneho tvaru s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2876 na druhej strane.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistrovom balení obsahujúcom 14, 28, 30, 56, 84, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet. Balenie 56 x 1 filmom obalených tabliet umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky je dostupné pre zásobenie nemocníc.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británia

Výrobca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francúzsko

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Veľká Británia

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Maďarsko

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francúzsko

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v:

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmom obalené tablety
irbesartan/hydrochlorotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám.. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Ako užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS A NA ČO SA POUŽÍVA

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS je kombinácia dvoch liečiv, irbesartanu a hydrochlorotiazidu. Irbesartan patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu II. Angiotenzín II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobí ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan zabraňuje naviazaniu angiotenzínu II na tieto receptory, čím spôsobí rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Hydrochlorotiazid je jedným zo skupiny liečiv (nazývaných tiazidové diuretiká), ktoré spôsobujú zvýšené vylučovanie moču, a tým spôsobuje zníženie krvného tlaku.

Tieto dve účinné zložky Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu pôsobia spolu na zníženie krvného tlaku účinnejšie, než keby boli podávané samostatne.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku (esenciálnej hypertenzie), ak liečba irbesartanom alebo hydrochlorotiazidom podávanými samostatne neposkytuje adekvátnu kontrolu Vášho krvného tlaku.

2. SKÔR AKO UŽIJETE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Neužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- keď ste **alergický** (precitlivený) na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- keď ste **alergický** (precitlivený) na hydrochlorotiazid alebo na iné lieky zo skupiny sulfonamidových derivátov
- keď ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- keď máte **závažné problémy s pečeňou alebo obličkami**
- keď máte **ťažkosti s močením**
- keď Váš lekár zistí, že máte **pretrvávajúce vysoké hladiny vápnika alebo nízke hladiny draslíka v krvi**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa nemá podávať deťom a mladistvým (do 18 rokov).

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu

Povedzte Vášmu lekárovi, ak sa Vás týka nasledovné:

- keď **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- keď **máte obličkové ťažkosti alebo máte transplantovanú obličku**
- keď máte **srdcové ťažkosti**
- keď máte **problémy s pečeňou**
- keď máte **cukrovku**
- keď máte **lupus erythematosus** (tiež známy ako lupus alebo SLE)
- keď trpíte na **primárny aldosteronizmus** (stav súvisiaci s vysokou tvorbou hormónu aldosterónu, ktorý spôsobuje zadržiavanie sodíka, následne so zvýšením krvného tlaku).

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Musíte tiež informovať svojho lekára:

- keď držíte **diétu s nízkym obsahom soli**
- keď máte príznaky ako **nadmerný smäd, sucho v ústach, celková slabosť, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, nauzea, vracanie alebo nadmerne zrýchlený pulz**, ktoré môžu signalizovať nadmerný účinok hydrochlorotiazidu (obsiahnutého v Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSi)
- keď máte skúsenosť so zvýšenou **citlivosťou kože na slnko** s príznakmi spálenia (ako sú začervenanie, svrbenie, opuch, pľuzgier) vyskytujúcou sa častejšie ako zvyčajne
- keď **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) alebo **dostávate anestetiká**

Hydrochlorotiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívne výsledky v antidopingovom teste.

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte aj iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Diuretiká ako je hydrochlorotiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSi majú účinok na iné lieky. Preparáty obsahujúce lítium sa nesmú užívať s Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom bez prísneho lekárskeho dozoru.

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové doplnky
- soľné náhrady obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky alebo iné diuretiká (tablety na odvodnenie)
- niektoré laxatíva (preháňadlá)
- lieky na liečbu dny
- liečebné náhrady vitamínu D
- lieky na kontrolu srdcového rytmu
- lieky liečbu cukrovky (perorálne lieky alebo inzulín).

Ak užívate iné lieky na zníženie krvného tlaku, steroidy, lieky na liečbu rakoviny, lieky proti bolesti alebo lieky na liečbu artritídy je taktiež dôležité povedať o tom Vášmu lekárovi.

Užívanie Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu s jedlom a nápojmi

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak požívate alkohol počas liečby týmto liekom, môžete mať vzhľadom na hydrochlorotiazid obsiahnutý v Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSe zvýšený pocit závratu pri vstávaní, hlavne, keď sa postavíte zo sediacej polohy.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár Vám poradí, aby ste prestali užívať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí Vám aký liek máte užívať namiesto Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte Vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a Váš lekár Vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je Vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS má nepravdepodobný účinok na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak, príležitostne sa počas liečby vysokého krvného tlaku môže objaviť závrat alebo únava. Ak sa u Vás prejavia tieto ťažkosti, povedzte to Vášmu lekárovi skôr, ako začnete viesť vozidlo alebo používať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje laktózu. Ak Vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), poraďte sa s ním, kým začnete užívať tento liek.

3. AKO UŽÍVAŤ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Vždy užívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS presne ako Vám povedal lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Zvyčajná dávka Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu je jedna tableta denne. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS Vám lekár zvyčajne predpíše, ak Vaša predchádzajúca liečba dostatočne neznižila Váš krvný tlak. Lekár Vám dá pokyny ako uskutočniť prechod z predchádzajúcej liečby na liečbu Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom.

Spôsob podávania

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sa používa **perorálne (ústami)**. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS môžete užiť s jedlom alebo bez jedla. Snažte sa užívať Vašu dennú dávku každý deň v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu, kým Váš lekár nerozhodne inak.

Maximálne zníženie krvného tlaku by malo byť dosiahnuté za 6-8 týždňov po začatí liečby.

Ak užijete viac Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu, ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, ihneď kontaktujte Vášho lekára.

Deti nesmú používať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS nesmú používať deti do 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltnú dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete užiť Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojitzú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré z týchto účinkov môžu byť vážne a môžu vyžadovať lekársku starostlivosť.

Vyskytli sa zriedkavé prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka), ako aj lokalizovaný opuch tváre, pier a/alebo jazyka u pacientov používajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z hore uvedených príznakov alebo máte dýchavičnosť, **prestaňte používať Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Vedľajšie účinky hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSom boli:

Časté vedľajšie účinky (postihujú 1 až 10 používateľov zo 100)

- nauzea/zvracanie
- abnormálne močenie
- únava
- závrat (vrátane vstávania z ležiacej alebo sediacej polohy)
- krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré ovplyvňujú funkciu svalov a srdca (kreatínkináza) alebo zvýšenie hladín látok, ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek (močovina v krvi, kreatinín).

Ak Vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté vedľajšie účinky (postihujú 1 až 10 používateľov z 1 000)

- hnačka
- nízky krvný tlak
- mdloba
- rýchle búšenia srdca
- červenanie sa
- opuchy
- poruchy sexuálnej funkcie (problémy so sexuálnou výkonnosťou)
- krvné testy môžu ukázať zníženie hladín draslíka a sodíka vo Vašej krvi.

Ak Vám ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problém, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené od začiatku uvedenia lieku Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS na trh

Častosť výskytu týchto účinkov nie je známa. Tieto vedľajšie účinky sú: bolesť hlavy, zvonenie v ušiach, kašeľ, porucha chuti, ťažkosti s trávením, bolesť kĺbov a svalov, poruchy funkcie pečene a zhoršená funkcia obličiek zvýšená hladina draslíka vo Vašej krvi a alergické reakcie ako sú vyrážky, žihľavka, opuchnutie tváre, pier, úst jazyka alebo hrdla a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Podobne ako pri iných kombináciách dvoch liečiv, nemožno vylúčiť vedľajšie účinky, ktoré sú spojené s každým z nich.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním irbesartanu samostatne

Okrem hore uvedených vedľajších účinkov bola hlásená aj bolesť na hrudníku.

Vedľajšie účinky súvisiace s užívaním hydrochlorotiazidu samostatne

Strata chuti do jedla; podráždenie žalúdka; žalúdočné kŕče; zápcha; žltáčka (žltnutie kože a/alebo očného bielka); zápal pankreasu charakterizovaný silnou bolesťou v hornej časti žalúdka často s nevoľnosťou a vracaním; poruchy spánku; depresia; rozmazané videnie; nedostatok bielych krvných

buniek, ktorý môže často spôsobiť infekcie, horúčku, zníženie počtu krvných doštičiek (krvné bunky nevyhnutné na zrážanie krvi), zníženie počtu červených krvných buniek (anémia) charakterizované únavnosťou, bolesťou hlavy, dýchavičnosťou počas cvičenia, závratom a bledosťou kože; ochorenie obličiek; pľúcne problémy vrátane pneumónie a tvorby tekutiny v pľúcach; zvýšená citlivosť kože na slnko; zápal krvných ciev; ochorenie kože charakterizované olupovaním kože na celom tele; kožný lupus erythematosus prejavujúci sa vyrážkou vyskytujúcou sa na tvári, krku a temene hlavy; alergické reakcie; slabosť a kŕče svalov; zmenený srdcový tep; znížený krvný tlak pri zmene polohy; opuch slinných žliaz; vysoká hladina cukru v krvi; cukor v moči; zvýšenie niektorých tukov v krvi; vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, ktorá môže spôsobiť dnu.

Je známe, že nežiaduce účinky spojené s hydrochlorotiazidom sa môžu zvyšovať vyššími dávkami hydrochlorotiazidu.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS po dátume expirácie uvedenom na škatuli a blistri uvedenom po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS obsahuje

- Liečivá sú irbesartan a hydrochlorotiazid. Každá filmom obalená tableta Irbesartan Hydrochlorothiazide BMSu 300 mg/25 mg obsahuje 300 mg irbesartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, magnéziumstearát, oxid titaničitý, makrogol 3350, červený, žltý a čierny oxid železitý, predželatinovaný škrob, karnaubský vosk.

Ako vyzerá Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS a obsah balenia

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmom obalené tablety sú ružové, bikonvexné, oválneho tvaru s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2788 na druhej strane.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistrovom balení obsahujúcom 14, 28, 30, 56, 84, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet. Balenie 56 x 1 filmom obalených tabliet umožňujúce oddelenie jednotlivých dávky je dostupné pre zásobenie nemocníc.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británia

Výrobca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francúzsko

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Veľká Británia

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Maďarsko

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francúzsko

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v:

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie